



Cambiamenti cerebrali volumetrici negli anziani: uno studio morfometrico basato su voxel

Maxime Le Floch^{1,2}, Pauline Ali^{2,3}, Marine Asfar^{1,2}, Dolores Sánchez-Rodríguez⁴, Mickaël Dinomais^{2,3} e Cédric Annweiler^{1,2,5} * a nome del gruppo SAM

¹ Dipartimento di Medicina Geriatrica, Ospedale universitario di Angers, Clinica della memoria dell'Università di Angers, Centro di ricerca sull'autonomia e la longevità, Università di Angers, Angers, Francia, ² Facoltà di Medicina, Facoltà di Salute, Università di Angers, Angers, Francia, ³ Dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitativa, Laboratoire Angevin de Recherche en Ingénierie des Systèmes, Angers University Hospital, Université d'Angers, Angers, Francia, ⁴ Dipartimento di sanità pubblica, Università di Liegi, Liegi, Belgio, ⁵ Dipartimento di biofisica medica, Robarts Research Institute, Schulich School of Medicine & Dentistry, University of Western Ontario, London, ON, Canada

OPEN ACCESS

Modificato da:

Simone Tassani,
Università Pompeu Fabra, Spagna

Recensito da:

Oualid Benkarim,
McGill University, Canada
Maxime Montembeault,
Università della California,
San Francisco, Stati Uniti

* Corrispondenza:

Cédric Annweiler
Cedric.Annweiler@chu-angers.fr ;
ceannweiler@chu-angers.fr

Sezione specialità:

Questo articolo è stato inviato a
Biomeccanica,
una sezione della rivista
Frontiere della bioingegneria e
Biotecnologia

Ricevuto: 25 settembre 2020

Accettato: 15 febbraio 2021

Pubblicato: 10 marzo 2021

Citazione:

Le Floch M, Ali P, Asfar M,
Sánchez-Rodríguez D, Dinomais M e
Annweiler C (2021) Volumetrico
Cambiamenti cerebrali negli anziani:
uno studio morfometrico basato su voxel.
Davanti. Bioeng. Biotechnol. 9: 610426.
doi: 10.3389 / fbioe.2021.610426

Sfondo: Le cadute sono frequenti e gravi negli anziani, specialmente tra quelli con disabilità cognitive dovute all'alterazione del controllo motorio. Quali aree del cervello sono colpite tra i caduti rimane ancora non chiarito. L'obiettivo di questa analisi trasversale era determinare se la storia delle cadute fosse correlata alle riduzioni del volume cerebrale focale negli anziani.

Metodi: Partecipanti allo studio MERE ($n = 208$; media, $71,9 \pm 5,9$ anni; 43% donne; Il 38% cognitivamente sano, il 41% con decadimento cognitivo lieve e il 21% con demenza) è stato interrogato sulla loro storia di cadute nell'anno precedente e ha ricevuto una risonanza magnetica del cervello da 1,5 Tesla. I sottovolumi della materia grigia e bianca corticale sono stati segmentati automaticamente utilizzando la mappatura parametrica statistica. Età, sesso, uso di farmaci psicoattivi, stato cognitivo e volume intracranico totale sono stati usati come covariate.

Risultati: Cinquantotto partecipanti (28%) hanno riportato una storia di cadute. Fallers erano più anziani ($P = 0.001$), usato più spesso droghe psicoattive ($P = 0,008$) e ha avuto più spesso demenza ($P = 0,004$) rispetto ai non cadenti. Dopo l'aggiustamento, abbiamo trovato correlazioni tra la storia delle cadute e i sottovolumi cerebrali; cadenti che esibiscono sottovolumi di materia grigia più grandi nello striato, principalmente nel nucleo caudato bilaterale, rispetto ai non cadenti. Stratificando sullo stato cognitivo, questi correlati neuroanatomici sono stati recuperati solo nei partecipanti con MCI o demenza. Non c'erano correlazioni con i sottovolumi della materia bianca.

Conclusione: Gli anziani avevano sottovolumi più grandi nello striato bilaterale rispetto ai non cadenti, principalmente all'interno del nucleo caudato. Ciò suggerisce un possibile meccanismo di adattamento cerebrale delle cadute nelle persone con declino neurocognitivo.

Parole chiave: cadute accidentali, anziani, cervello, mappatura del cervello, controllo motorio

INTRODUZIONE

Le cadute negli anziani non sono solo frequenti, con una prevalenza che raggiunge il 35% dopo i 65 anni e il 50% dopo gli 80 anni, ma anche gravi in quanto portano a conseguenze avverse tra cui fratture, ospedalizzazione, perdita di indipendenza, istituzionalizzazione e morte; con costi sanitari significativi (Katz e Shah, 2010). La sfida delle cadute è che possono essere prevenute, almeno in parte, identificando e correggendo i fattori di rischio per le cadute (Gillespie et al., 2012). In letteratura sono riportati circa 450 fattori di rischio per le cadute (Tinetti et al., 1988), compresi i disturbi dell'andatura e dell'equilibrio tra i contributori più importanti e frequenti (Rubenstein et al., 2001).

L'andatura umana è un comportamento motorio intenzionale diretto verso un obiettivo che assicura il movimento del corpo sul piano orizzontale attraverso vincoli posturali e di equilibrio. Diversi fattori influenzano la funzione motoria e le prestazioni dell'andatura, sia nella dimensione periferica del controllo motorio (ad esempio il calo della forza muscolare, del tono o delle funzioni osteoarticolari) sia nella sua dimensione centrale (essenzialmente il declino della salute e della funzione cerebrale) (Allali et al., 2008). In particolare, il livello cerebrale del controllo motorio implica l'integrazione di informazioni diverse nel cervello per generare un messaggio di controllo motorio globale e, infine, per produrre risposte motorie complesse che sono adattate a molteplici input sensoriali e vincoli ambientali (Annweiler et al., 2013). Per questo motivo, gli anziani con disturbi cognitivi prodromici o gravi mostrano disturbi dell'andatura significativi (Beauchet et al., 2015). Pertanto, l'efficienza del controllo dell'andatura e la prevenzione delle cadute presuppongono una buona salute e una buona funzionalità del cervello.

Si sa solo poco sui cambiamenti cerebrali incontrati tra i caduti più anziani, i cambiamenti riportati più frequentemente sono lesioni microvascolari come la leucoaraiosi (Callisaya et al., 2015). In studi precedenti, il cervello era generalmente esaminato su un numero limitato di regioni di interesse definite *a priori*, come l'ippocampo e la corteccia somatosensoriale o premotoria o prefrontale o parietale, che aumenta il rischio di ignorare cambiamenti focali inaspettati (Beauchet et al., 2017). Inoltre, precedenti analisi morfologiche del cervello hanno coinvolto gruppi specifici come i pazienti di Parkinson, identificando una riduzione del volume della materia grigia (GM) nel giro temporale superiore destro e nel lobulo parietale inferiore destro (Hsu et al., 2016), o all'interno di individui cognitivamente sani (CHI) con volumi GM ridotti nella corteccia orbitofrontale, nel cingolo anteriore, nell'isola, nel pallido e nell'ippocampo (Maidan et al., 2020). A nostra conoscenza, nessuna analisi dell'intero cervello in relazione alle cadute è stata ancora condotta in individui con lieve deterioramento cognitivo (MCI) o demenza.

Abbiamo avuto l'opportunità di esaminare le correlazioni morfometriche (VBM) basate su voxel delle cadute con l'intero volume GM e sostanza bianca (WM) in un ampio sondaggio comunitario rappresentativo di adulti più anziani con vari stati cognitivi nella coorte MERE (Beauchet et al., 2013). Abbiamo ipotizzato che il cervello dei caduti più anziani sarebbe la sede di cambiamenti morfologici specifici, rispetto ai non cadenti. Gli obiettivi di questa analisi trasversale erano (i) determinare se il

storia di cadute correlata con riduzioni del volume cerebrale focale nella coorte MERE, (ii) per specificare la posizione di questi cambiamenti morfologici e (iii) per determinare se questi cambiamenti dipendevano dallo stato cognitivo.

MATERIALI E METODI

Partecipanti

Abbiamo studiato i partecipanti seguiti nella Memory Clinic dell'Ospedale universitario di Angers, Francia, e reclutati nello studio MERE tra novembre 2009 e 2015 (Numero ClinicalTrials.gov, NCT01315704). Lo studio MERE è uno studio osservazionale prospettico di coorte unicentrico progettato per esaminare l'andatura e i cambiamenti dell'andatura nel tempo tra gli anziani che visitano la Memory Clinic dell'ospedale universitario di Angers, Francia. Le procedure di campionamento e raccolta dati sono state descritte altrove in dettaglio (Annweiler et al., 2014a). I principali criteri di esclusione erano età inferiore a 60 anni, punteggio del Mini-Mental State Examination (MMSE) <10, incapacità di camminare in modo indipendente, storia di ictus, qualsiasi malattia medica acuta nei 3 mesi precedenti, delirio attuale, depressione grave definita come 15-item Punteggio della scala della depressione geriatrica > 10, scarsa visione, incapacità di comprendere o rispondere ai questionari dello studio e rifiuto di partecipare alla ricerca. Tutti i partecipanti inclusi nella presente analisi hanno ricevuto una visita medica completa e una risonanza magnetica (MRI) del cervello.

Storia delle cadute

I partecipanti sono stati intervistati utilizzando un questionario standardizzato, raccogliendo informazioni sulla storia delle cadute nell'anno precedente. Questa intervista faccia a faccia era basata su domande standardizzate che esploravano il numero, il ritardo e la posizione delle cadute (cioè, all'interno o all'esterno della casa del partecipante), le cause evocate e le circostanze delle cadute (cioè, sincope o altro evento medico acuto, corpo trasferimento dalla posizione seduta o camminata o altre attività fisiche come il ciclismo) e tutti i traumi fisici e l'incapacità di rialzarsi da terra dopo una caduta. Una caduta è stata definita come un evento che ha provocato l'arresto involontario di una persona a terra o un altro livello inferiore, non come risultato di un evento intrinseco maggiore o di un pericolo schiacciante. È stato definito che i caduti abbiano subito almeno una caduta nel precedente periodo di 12 mesi.

Procedure di risonanza magnetica

Acquisizione MRI

Tutte le immagini sono state acquisite sullo stesso scanner MRI da 1,5 Tesla (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germania) presso l'ospedale universitario di Angers, Francia, utilizzando un protocollo MRI standard (Dubois et al., 2009). È stato ottenuto un volume 3D T1 ad alta risoluzione che copre l'intero cervello (matrice di acquisizione = 256 × 256 × 144, FOV = 240 mm, TE / TR / TI = 4,07 ms / 2170 ms / 1100 ms, angolo di ribaltamento = 15°, dimensione voxel 1 mm × 1 mm × 1,3 mm).

Morfometria basata su voxel con analisi DARTEL

Tutte le immagini T1 sono state convertite dal formato DICOM al formato NIFTI utilizzando il software MRICron¹. Basata su voxel di base morfometria (VBM) con analisi DARTEL² è stato condotto utilizzando le funzionalità standard (opzioni predefinite) disponibili nella casella degli strumenti VBM8³ implementato nel software SPM8⁴.

L'analisi VBM è stata eseguita seguendo procedure standard⁵, come precedentemente pubblicato (Dinomais et al., 2016). Sono state utilizzate le opzioni predefinite della procedura VBM fornite in VBM8.

Le immagini RM native sono state segmentate in classi di tessuto distinte: GM, WM e fluido cerebrospinale (CSF), utilizzando un approccio di segmentazione disponibile in SPM8. L'opzione estesa "pulizia approfondita", particolarmente utile per il cervello atrofico, è stata utilizzata durante il primo modulo "stima e scrivi". I modelli DARTEL personalizzati sono stati creati utilizzando ffrine segmenti di tessuto registrati (Ashburner, 2007). Questi modelli DARTEL personalizzati hanno sostituito i modelli DARTEL predefiniti. Pertanto, i volumi GM e WM sono stati normalizzati utilizzando una normalizzazione spaziale ad alta dimensione in un modello DARTEL personalizzato. È stata eseguita una modulazione dei volumi GM (GM modulato) e WM (WM modulato) segmentati e normalizzati (Good et al., 2001). La risoluzione finale delle immagini GM e WM modulate era di 1,5 mm × 1,5 mm × 1,5 mm, ma questi sono stati levigati con un kernel gaussiano FWHM (larghezza intera a metà massimo) da 4 mm per ridurre al minimo le singole variazioni di giro. Tutte le immagini sono state ispezionate visivamente per garantire che i passaggi sopra descritti abbiano avuto successo e che ciascuna mappa GM e WM modulata coprisse l'intero cervello.

Covariate

Le seguenti variabili sono state utilizzate come potenziali confondenti nelle analisi: età, sesso, uso di farmaci psicoattivi, stato cognitivo e volume intracranico totale (TIV). Ai partecipanti è stato chiesto di portare tutte le loro prescrizioni e farmaci al centro clinico. I farmaci psicoattivi sono stati definiti come benzodiazepine, antidepressivi e / o neurolettici. Lo stato cognitivo è stato diagnosticato durante riunioni multidisciplinari che hanno coinvolto geriatri, neurologi e neuropsicologi dell'Angers University Memory Centre, Francia, e si è basato su una varietà di test neuropsicologici standardizzati, risultati di esami fisici, esami del sangue e imaging cerebrale MRI (Annweiler et al., 2014b). Il sospetto clinico di demenza è stato diagnosticato utilizzando il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, quarta edizione, criteri (Guze, 1995). MCI è stato diagnosticato secondo criteri consensuali (Albert et al., 2011). I partecipanti non dementi senza MCI e che avevano prestazioni neuropsicologiche e funzionali normali sono stati considerati come CHI. Infine, il TIV è stato approssimato per ogni partecipante calcolando la somma delle mappe GM, WM e CSF ottenute durante le fasi di pre-elaborazione.

¹ <https://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html>

² <http://www.neuro.uni-jena.de/vbm8/VBM8-Manual.pdf>

³ <http://dbm.neuro.uni-jena.de/VBM8/>

⁴ <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

⁵ <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/~john/misc/VBMclass10.pdf>

Etica

I partecipanti sono stati inclusi dopo aver dato il loro consenso informato per la ricerca. Lo studio è stato condotto in conformità con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki (1983). Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico locale (2009/15).

Statistiche

Per prima cosa è stata eseguita un'analisi descrittiva delle caratteristiche dei partecipanti utilizzando le frequenze e frequenze per variabili qualitative, e medie e deviazioni standard per variabili continue. I confronti sono stati eseguiti in base ai gruppi cadenti e non cadenti utilizzando chi 2 test o test esatto di Fisher per variabili qualitative, a seconda dei casi, e Student *t*-test o test di Wilcoxon-Mann-Whitney per variabili quantitative secondo l'ipotesi di distribuzione normale.

I set di dati di imaging levigati, modulati e normalizzati erano utilizzati per l'analisi statistica voxelwise utilizzando SPM8. Un effetto casuale su tutto il cervello completo 2 (condizioni di caduta) × 3 (stato cognitivo) ANOVA è stata condotta sui dati MRI. Questa analisi statistica consente di testare le potenziali differenze tra i volumi cerebrali di coloro che cadono e quelli che non cadono e l'influenza dello stato cognitivo. Pertanto, sono state create mappe F statistiche per ogni effetto principale e per ciascuna interazione, quindi le variazioni GM in tutte le condizioni sono state determinate utilizzando un contrasto F. Poiché le mappe F non contengono informazioni sulla direzione degli effetti principali, sono stati calcolati i contrasti *t* statistici per determinare la direzione di qualsiasi effetto principale significativo. Tutte le mappe parametriche statistiche sono stati interpretati dopo aver applicato una correzione del tasso di false scoperte (FDR) per confronti multipli a livello dell'intero cervello con un livello di significatività *p*-Valore (corretto) <0,05. Minimo la dimensione del cluster è stata fissata a 10 voxel contigui. Cassetta degli attrezzi anatomica 2.2c è stato utilizzato per le localizzazioni anatomiche (Eickhoff et al., 2005). Età, sesso, uso di droghe psicoattive, stato cognitivo e TIV sono stati utilizzati come covariate di non interesse implementate nel nostro disegno fattoriale completo 2X3. Infine, le stesse analisi sono state condotte stratificando sullo stato cognitivo (ovvero, all'interno del sottogruppo CHI (*n* = 79), all'interno del sottogruppo con MCI (*n* = 86), e infine all'interno del sottogruppo con demenza (*n* = 43).

RISULTATI

Le caratteristiche cliniche e i sottovolumi cerebrali sono presentati in **Tabella 1**, e ulteriori dati neuropsicologici sono forniti in **Appendice supplementare 1**. La prevalenza delle cadute è stata del 27,8%. Trentanove partecipanti hanno riportato una caduta nell'anno precedente, mentre 9 hanno avuto 2 cadute e 10 hanno sperimentato 3 o più cadute. Entrambi i gruppi (cioè, cadenti e non cadenti) erano simili in termini di volume intracranico totale. Fallers erano più anziani (*P* = 0,001), più spesso femmina (*P* = 0,014), utilizzati più spesso droghe psicoattive (*P* = 0,008) e mostrava demenza più frequente (*P* = 0,004) (**Tabella 1**).

Dopo aver aggiustato per età, sesso, uso di droghe psicoattive, stato cognitivo e TIV, l'analisi VBM-DARTEL utilizzando il toolbox anatomico 2.2c ha identificato 17 cluster che erano positivamente correlati alle cadute, che sono presentati in **Tabella 2**; più

TABELLA 1 | Caratteristiche dei partecipanti (n = 208).

	Tutta la coorte (n = 208)	Storia delle cadute		P-valore
		Sì (n = 58)	No (n = 150)	
Età, anni (media ± SD)	71.9 ± 5.9	74.5 ± 7.0	71 ± 5.0	0.001
Sesso femminile	90 (43,2)	33 (56,9)	57 (38,0)	0.014
Usa droghe psicoattive *	49 (23,6)	21 (36,2)	28 (18,7)	0.008
Volume intracranico totale, cm ³ (significare ± SD)	1396.1 ± 127.3	1390.2 ± 140.8	1398.4 ± 122.1	0.676
Stato cognitivo				0.004
Demenza	43 (20,7)	20 (34,5)	23 (15,3)	
MCI	86 (41,3)	16 (27,6)	70 (46,7)	
Cognitivamente sano	79 (38,0)	22 (37,9)	57 (38,0)	

Dati presentati come n (%) ove applicabile; MCI: lieve deterioramento cognitivo; SD: deviazione standard; * Utilizzare benzodiazepine e / o antidepressivi e / o neurolettici.

grappoli significativi essendo localizzati nel nucleo caudato bilaterale, nell'amigdala bilaterale, nel putamen bilaterale, nell'insula destra e nell'ippocampo sinistro. **Figura 1A** illustra l'effetto principale delle cadute e dello stato cognitivo sui volumi di materia grigia mentre si aggiusta per potenziali fattori di confondimento.

Pur stratificandosi sullo stato cognitivo, la storia delle cadute non era correlata ai sottovolumi di GM nel sottogruppo CHI. Il sottogruppo con MCI ha mostrato correlazioni con cadute principalmente nel nucleo caudato bilaterale, nell'amigdala sinistra e nella corteccia olfattiva sinistra dopo l'aggiustamento per potenziali confondenti (**Figura 1B**) mentre, nel sottogruppo con demenza, i caduti hanno mostrato un sottovolume GM maggiore principalmente nel nucleo caudato bilaterale, nel cingolo medio sinistro e nell'isola bilaterale (**Figura 1C**). Risultati più dettagliati e corrispondenti t- i test secondo il toolbox anatomico 2.2c sono mostrati in **Appendici supplementari 2-6**.

Infine, l'analisi ha rivelato che le cadute non erano correlate ai sottovolumi di materia bianca in tutto il cervello.

DISCUSSIONE

Abbiamo scoperto, dopo l'adeguamento per i potenziali confondenti studiati, che i soggetti più anziani avevano un volume di materia grigia maggiore nello striato, principalmente nel nucleo caudato bilaterale, rispetto ai non cadenti; una correlazione recuperata in quelli con declino cognitivo (con MCI o demenza). Al contrario, non c'era differenza tra i gruppi nei sottovolumi della materia bianca.

Il nostro studio fornisce la prova di un'associazione tra cadute e sottovolumi cerebrali, in particolare nello striato bilaterale (cioè, nucleo caudato, putamen). Sebbene il contributo dello striato ai movimenti sia sempre più riconosciuto (Kreitzer e Malenka, 2008), il coinvolgimento nelle cadute rimane finora poco chiaro. In effetti, i nostri risultati divergono dall'ipotesi che abbiamo formulato originariamente. Abbiamo supposto *a priori* che i sottovolumi cerebrali più piccoli si troverebbero nelle cadute poiché è stato precedentemente riferito che l'instabilità dell'andatura, che porta a un maggior rischio di caduta, può essere causata da anomalie morfologiche del cervello come lesioni della sostanza bianca o lesioni ischemiche della materia grigia (Callisaya et al., 2015; Taylor et al., 2018; Blumenthal et al., 2019). Inoltre, i disturbi dell'andatura erano precedentemente associati a perdita neuronale focale nelle aree cerebrali coinvolte nelle capacità motorie, nell'attenzione visuospatiale e nelle funzioni esecutive

(Allali et al., 2014). In breve, il programma motorio cerebrale è organizzato in cinque fasi consecutive: feedback sensoriale, intenzione, pianificazione, programmazione ed esecuzione (Beauchet et al., 2008), con lo striato coinvolto in tutte le fasi. Più precisamente, il volume caudato è stato direttamente associato all'executive funzionante (Macfarlane et al., 2015), che svolge un ruolo fondamentale nei rischi di cadute tra gli anziani (Muir et al., 2013). I dati di imaging funzionale hanno ampiamente corroborato il modello di connettività cortico-striatale funzionale (Postuma e Dagher, 2006). Questo ruolo chiave del nucleo caudato è evidenziato dal fatto che i deficit parkinsoniani e l'andatura frontale sono due principali presentazioni cliniche di disturbi dell'andatura di livello superiore e sono associati a disfunzioni sia nei gangli della base che nelle regioni frontali (Helmich et al., 2010). Quindi, trovare cambiamenti morfologici nel nucleo caudato tra i falliti non è stato sorprendente. Tuttavia, trovare un aumento del sottovolume del nucleo caudato era non previsto qui, anche se non senza precedenti. Per esempio, in uno studio recente, i partecipanti con patologia neurosensibile hanno mostrato un volume secondario caudato maggiore in risposta alla mancanza di informazioni ambientali (Casseb et al., 2019). Un altro studio ha riportato che le persone con schizofrenia avevano un'ipertrofia caudata in risposta all'uso di droghe psicoattive (Gur et al., 1998), e risultati simili sono stati trovati anche in animalsmodels (Andersson et al., 2002).

L'allargamento delle regioni chiave del cervello potrebbe rappresentare un meccanismo adattativo per mantenere un controllo fisiologico dell'andatura. Tale plasticità cerebrale corrisponde alle teorie sull'età-cambiamenti neurocognitivi correlati, che supportano l'esistenza di strategie adattive per mantenere prestazioni stabili del cervello con l'avanzare dell'età (Cabeza et al., 2018). Ad esempio, uno studio recente ha mostrato gli effetti del normale invecchiamento sul substrato neurale del controllo dell'andatura utilizzando immagini mentali durante la risonanza magnetica funzionale del cervello: le regioni dell'ippocampo negli anziani hanno mostrato una maggiore attivazione rispetto a quelle più giovani durante un'attività che richiede un controllo preciso dell'andatura (cioè, camminando su una superficie costituita da ciottoli) (Allali et al., 2014), che è stato interpretato come un meccanismo adattativo per mantenere un controllo fisiologico dell'andatura. Oltre al normale invecchiamento, sono stati segnalati anche meccanismi di adattamento cerebrale in risposta al declino funzionale negli adulti. Ad esempio, negli studi di risonanza magnetica funzionale, è stata dimostrata una maggiore estensione dell'attivazione ippocampale durante l'esecuzione di un compito di memoria episodica tra i pazienti con stadi iniziali di

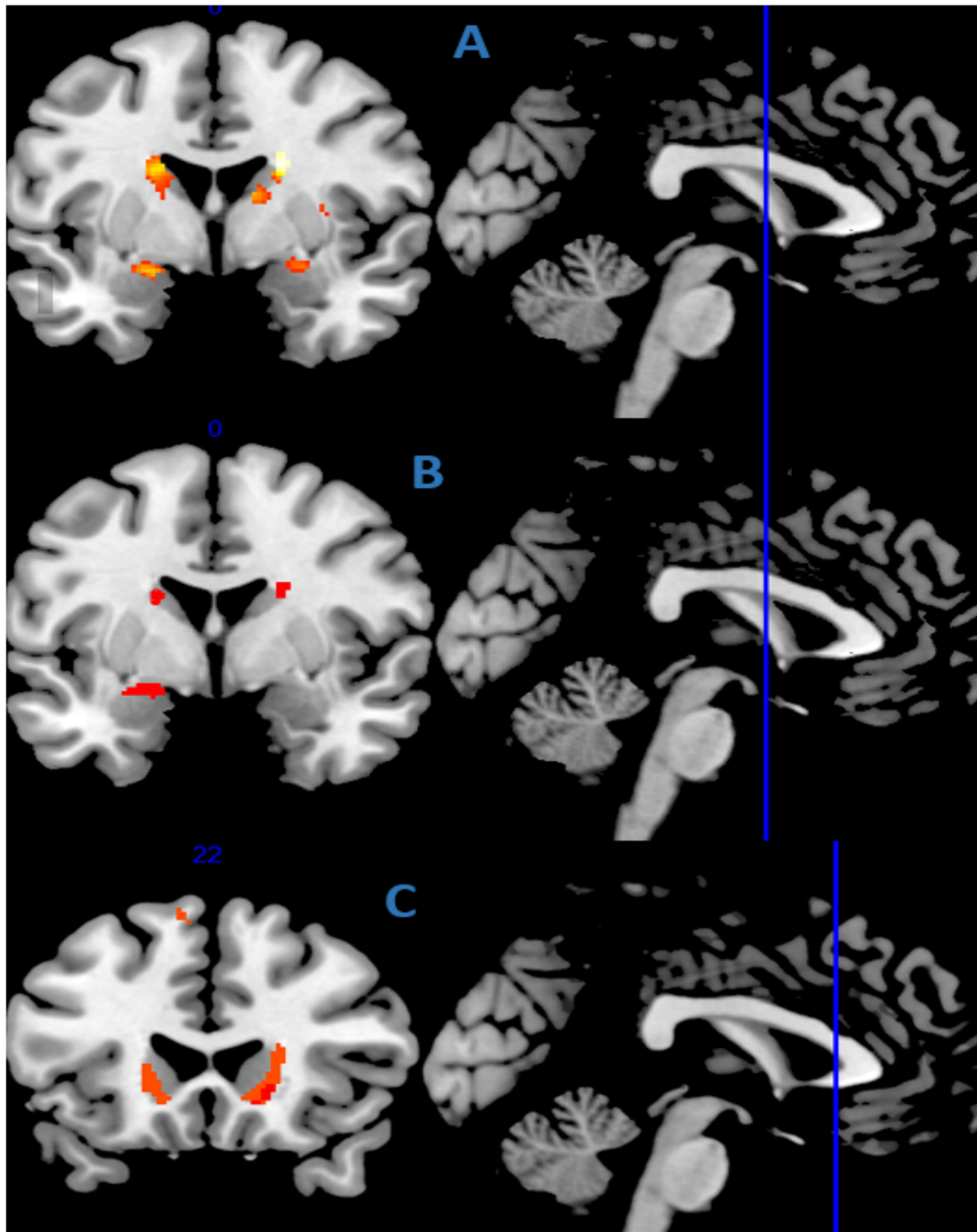


FIGURA 1 | Le regioni della materia grigia che mostrano una correlazione positiva con le cadute (UN) in tutta la coorte, (B) nel sottogruppo con lieve deterioramento cognitivo ($n=86$) e (C) nel sottogruppo con demenza ($n=43$), dopo aggiustamento per potenziali fattori di confondimento (età, sesso, uso di droghe psicoattive, stato cognitivo e TIV). La mappa statistica è co-registrata e sovrapposta sulla fetta coronale, assiale e sagittale 3D-T1 (modello MNI T1 disponibile sul software MRICRON). I risultati sono mostrati con un significato di $P < 0,05$ e dimensione minima del cluster di 10 voxel continui.

demenza rispetto a CHI (Dickerson e Sperling, 2008 ; Smith et al., 2013). Ciò è anche coerente con il riscontro di un aumento del volume caudato diversi anni prima dell'inizio clinico della forma familiare della malattia di Alzheimer (Fortea et al., 2010). Allo stesso modo, sono stati riportati cambiamenti olivari ipertrofici dopo danno assonale (Krings et al., 2003). Il supplemento

il reclutamento può riflettere strategie neurologiche per far fronte ad anomalie strutturali o funzionali (Whalley et al., 2004), anche se questo adattamento alla fine potrebbe essere superato. Coerentemente, è stato segnalato un cambiamento a forma di J nei sottovolumi cerebrali durante l'esplorazione dell'associazione tra variabilità dell'andatura e morfologia del cervello (Allali et al., 2014 ; Annweiler et al., 2014b). Il

TABELLA 2 | Risultati dettagliati dell'analisi VBM dopo l'aggiustamento per potenziali confondenti: correlazione del volume della materia grigia con le cadute secondo il toolbox anatomico 2.2c.

Regione del cervello		t- Punto	Coordinate MNI		
Cluster 1 (638 voxel)					
R Nucleo caudato		30.36	21	- 1	24
R Nucleo caudato		28.22	18	24	- 5
R Nucleo caudato		25.52	20	14	19
R Nucleo caudato		21.15	20	- 9	19
R Nucleo caudato		18.97	12	0	13
Cluster 2 (513 voxel)					
L Caudate Nucleus		27.99	- 21	- 12	25
L Caudate Nucleus		24.45	- 18	- 4	24
L Caudate Nucleus		19.60	- 18	6	21
L Caudate Nucleus		19.48	- 20	11	24
L Caudate Nucleus		19.39	- 21	9	22
L Caudate Nucleus		16.26	- 17	6	12
L Caudate Nucleus		16.24	- 18	5	13
Cluster 3 (113 voxel)					
L Amygdala		20.24	- 21	2	- 15
Cluster 4 (109 voxel)					
R Putamen		21.78	35	- 4	6
R Putamen		20.46	35	- 15	4
R Putamen		20.12	33	- 4	10
R Insula Lobe		16.43	35	8	15
R Putamen		15.04	33	2	10
Cluster 5 (90 voxel)					
L Caudate Nucleus		20.00	- 17	24	0
L Caudate Nucleus		18.97	- 18	24	4
L Caudate Nucleus		17.25	- 14	23	- 8
Cluster 6 (79 voxel)					
R Amygdala		20.62	24	3	- 17
R Amygdala		16.96	27	2	- 14
R Amygdala		15.80	21	- 3	- 9
R Amygdala		14.35	23	- 1	- 11
Cluster 7 (39 voxel)					
L ippocampo		16.47	- 20	- 13	- 23
Cluster 8 (34 voxel)					
R Precuneus		17.90	8	- 45	75
R Lobulo paracentrale		16.13	6	- 37	75
Cluster 9 (20 voxel)					
L Insula Lobe		21.58	- 30	6	12
Cluster 10 (19 voxel)					
L Posterior-mediale Frontale		19.28	- 9	21	58
L Posterior-mediale Frontale		14.83	- 9	17	63
Cluster 11 (19 voxel)					
L Putamen		16.76	- 33	- 19	1
Cluster 12 (19 voxel)					
R Superial temporale Gyrus		15.19	42	- 4	- 15
Cluster 13 (18 voxel)					
L temporale inferiore Gyrus		15.26	- 63	- 31	- 21
L temporale inferiore Gyrus		15.25	- 63	- 37	- 21

(Continua)

TABELLA 2 | Continua

Regione del cervello		t- Punto	Coordinate MNI		
Cluster 14 (17 voxel)					
R Globus Pallidum		15.64	11	6	1
Cluster 15 (15 voxel)					
L medio temporale Gyrus		15.55	- 62	- 25	- 8
Cluster 16 (14 voxel)					
L giro cingolare		16.33	- 18	- 34	43
Cluster 17 (13 voxel)					
L medio temporale Gyrus		18.94	- 65	- 34	- 15

Una soglia di $P < 0,05$, corretta per confronti multipli in base al tasso di false scoperte (FDR), è stata applicata alle mappe parametriche statistiche risultanti. Sono riportati solo i cluster con un'estensione minima di 10 voxel contigui. L, sinistra; R, giusto.

l'aumento dei sottovolumi MRI nelle prime fasi di una patologia può riflettere alcuni processi adattativi strutturali che diminuiscono gradualmente con la patologia in atto. Tali cambiamenti sono già stati osservati nello striato, più specificamente all'interno del nucleo caudato bilaterale di pazienti con disturbi neurosensoriali a lungo termine (Casseb et al., 2019), proprio come un meccanismo adattativo per la mancanza cronica di input propriocettivi e vibratori. Poiché la deareazione aumenta il rischio di cadute (Saftari e Kwon, 2018), questo potrebbe spiegare almeno in parte i nostri risultati attuali. Da notare, abbiamo anche scoperto qui che i caduti con MCI e demenza, ma non il CHI, mostravano sottovolumi striatali GM più grandi, suggerendo un meccanismo adattativo utilizzato da quelli con MCI e demenza per mantenere il controllo dell'andatura di alto livello operativo nonostante il declino cognitivo. Tuttavia, il disegno del nostro studio non ha correlato i cambiamenti morfologici degli OGM a cambiamenti comportamentali come i miglioramenti dell'andatura o la prevenzione delle cadute, che hanno impedito la conclusione di un meccanismo di compensazione secondo Cabeza et al. (2018).

Non abbiamo trovato cambiamenti nei sottovolumi WM in base alla storia delle cadute. Questo risultato non è incoerente con la letteratura precedente che sostiene un possibile contributo della materia bianca nel rischio di caduta, che non ha esaminato la volumetria della sostanza bianca ma l'insorgenza di iperintensità della sostanza bianca (WMH) che ha rotto l'integrità delle fibre della materia bianca (Taylor et al., 2018). È stato in particolare dimostrato che la progressione della WMH può aumentare il rischio di cadute (Callisaya et al., 2015). Pertanto le nostre scoperte forniscono nuove informazioni sostenendo che la WM potrebbe non essere responsabile del rischio di caduta ma, se fosse il caso, sarebbe un meccanismo diverso dall'atrofia, come ad esempio la perdita di integrità o vitalità della WM, che sarebbe coinvolto.

A nostra conoscenza, forniamo qui la prima analisi morfometrica basata su voxel in un ampio campione di partecipanti per esaminare la morfologia del cervello dei caduti. Il nostro campione sembra essere rappresentativo della popolazione generale degli anziani; le caratteristiche cliniche delle cadute corrispondenti a quanto noto nella letteratura precedente e quanto osserviamo nella routine clinica (Nessun elenco di autori, 2001). Indipendentemente da ciò, esistono anche una serie di limitazioni. In primo luogo, il campione di studio è stato limitato agli anziani della comunità con disturbi cognitivi. In secondo luogo, la ricerca delle cadute

era basata sull'autovalutazione dei nostri pazienti, che può essere influenzata da un possibile bias di richiamo. Terzo, la nostra valutazione non includeva una misura dettagliata dell'andatura o dell'elaborazione visiva, che avrebbe potuto migliorare ulteriormente la nostra comprensione dei meccanismi sottostanti che spiegano l'associazione tra cadute e sottovolumi di materia grigia. Quarto, il disegno della sezione trasversale del nostro studio non consente alcuna inferenza causale. Quinto, VBM ha di di coltà con la segmentazione e la normalizzazione che possono provocare problemi nella localizzazione dei volumi regionali. Abbiamo limitato questi difetti utilizzando DARTEL, una deformazione del fluido in grado di riallineare con precisione le strutture cerebrali (Klein et al., 2009).

In conclusione, abbiamo scoperto che i soggetti più anziani, soprattutto quelli con MCI e demenza, avevano più sottovolumi nello striato bilaterale rispetto ai non cadenti, principalmente all'interno del nucleo caudato. Questi risultati suggeriscono un possibile meccanismo adattativo basato sul potenziamento di specifiche regioni del cervello per mantenere un controllo dell'andatura di alto livello operativo nonostante il declino cognitivo. È necessario ulteriore lavoro per comprendere meglio i correlati neuroanatomici delle cadute negli anziani. Comprendere i disturbi dell'andatura di livello superiore può o rine un potente meccanismo per agire sul declino della mobilità e sulle cadute negli anziani e per mantenere la funzione in età avanzata.

MEMBRI DEL GRUPPO SAM

Pierre Abraham, MD, Ph.D.; Cédric Annweiler, MD, Ph.D.; Autonomia e longevità, Ospedale universitario di Angers, Francia, Mickael Dinomais, MD, Ph.D.; Guillaume Duval, MD, MS; per la loro assistenza quotidiana. Nicolas Lerolle, MD, Ph.D.; Frédéric Noublanche, MD, MS

DICHIARAZIONE DI DISPONIBILITÀ DEI DATI

I dati grezzi a sostegno delle conclusioni di questo articolo saranno online su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.610426/full#material-supplementary>

RIFERIMENTI

- Albert, MS, DeKosky, ST, Dickson, D., Dubois, B., Feldman, HH, Fox, NC, et al. (2011). La diagnosi di lieve deterioramento cognitivo dovuto alla malattia di Alzheimer: raccomandazioni dell'istituto nazionale sui gruppi di lavoro dell'associazione invecchiamento-Alzheimer sulle linee guida diagnostiche per la malattia di Alzheimer. *Demenza di Alzheimer* 7, 270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Allali, G., Assal, F., Kressig, RW, Dubost, V., Herrmann, FR e Beauchet, O. (2008). Impatto della funzione esecutiva compromessa sulla stabilità dell'andatura. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.* 26, 364–369. doi: 10.1159/000162358
- Allali, G., van der Meulen, M., Beauchet, O., Rieger, SW, Vuilleumier, P. e Assal, F. (2014). La base neurale dei cambiamenti legati all'età nell'immaginario motorio dell'andatura: uno studio fMRI. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 69, 1389–1398. doi: 10.1093/geron/jgt207
- Andersson, C., Hamer, RM, Lawler, CP, Mailman, RB e Lieberman, JA (2002). Variazioni del volume striatale nel ratto in seguito alla somministrazione a lungo termine di farmaci antipsicotici tipici e atipici. *Neuropsychofarmacologia* 27, 143–151. doi: 10.1016/S0893-133X(02)00287-287
- Annweiler, C., Beauchet, O., Bartha, R., Wells, JL, Borrie, MJ, Hachinski, V., et al. (2013). Corteccia motoria e andatura nel deterioramento cognitivo lieve: una spettroscopia di risonanza magnetica e uno studio di imaging volumetrico. *Cervello* 136, 859–871. doi: 10.1093/brain/awt373

DICHIARAZIONE ETICA

Gli studi che hanno coinvolto partecipanti umani sono stati esaminati e approvati dal Comitato Etico dell'Angers University Hospital. I pazienti / partecipanti hanno fornito il loro consenso informato scritto per partecipare a questo studio.

CONTRIBUTI DELL'AUTORE

CA ha avuto pieno accesso a tutti i dati dello studio, ha preso responsabilità per i dati, le analisi e l'interpretazione e aveva il diritto di pubblicare tutti i dati, separati e al di fuori degli atteggiamenti degli sponsor, ha svolto il supporto amministrativo, tecnico o materiale e ha supervisionato lo studio. CA e ML hanno ideato e progettato lo studio e redatto il manoscritto. CA, MA e ML hanno effettuato l'acquisizione dei dati.

ML, PA, MD e CA hanno eseguito l'analisi e l'interpretazione dei dati. PA, MA, DS-R e MD hanno rivisto criticamente il manoscritto per l'importante contenuto intellettuale. PA, MD e CA hanno svolto le competenze statistiche. Tutti gli autori hanno letto e approvato il manoscritto.

RICONOSCIMENTI

Riconosciamo Melinda Beaudenon, MSc, Jennifer Gautier, MSc e Romain Simon, MSc, dal Centro di ricerca su

MATERIALE SUPPLEMENTARE

È possibile trovare il materiale supplementare per questo articolo online su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.610426/full#material-supplementary>

- Annweiler, C., Maby, E., Meyerber, M. e Beauchet, O. (2014a). Ipovitaminosi D e disfunzione esecutiva negli anziani con disturbi della memoria: uno studio basato sulla clinica della memoria. *Dement Geriatr. Cogn. Disord* 37, 286–293. doi: 10.1159/000356483
- Annweiler, C., Montero-Odasso, M., Bartha, R., Drozd, J., Hachinski, V. e Beauchet, O. (2014b). Associazione tra variabilità dell'andatura e attributi del ventricolo cerebrale: uno studio di mappatura del cervello. *Exp. Gerontol.* 57, 256–263. doi: 10.1016/j.exger.2014.06.015
- Ashburner, J. (2007). Un veloce algoritmo di registrazione di immagini di ff eomorfismo. *Neuroimage* 38, 95–113. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
- Beauchet, O., Allali, G., Berrut, G., Hommet, C., Dubost, V. e Assal, F. (2008). Analisi del cammino in soggetti dementi: interessi e prospettive. *Neuropsychiatria. Dis. Trattare* 4, 155–160. doi: 10.2147/ndt.s2070
- Beauchet, O., Allali, G., Launay, C., Herrmann, FR e Annweiler, C. (2013). Variabilità dell'andatura a velocità sostenuta: un biomarcatore di lieve deterioramento cognitivo? *J. Nutr. Invecchiamento in salute* 17, 235–239. doi: 10.1007/s12603-012-0394-394
- Beauchet, O., Launay, CP, Annweiler, C. e Allali, G. (2015). Volume ippocampale, declino cognitivo precoce e variabilità dell'andatura: quale associazione? *Exp. Gerontol.* 61, 98–104. doi: 10.1016/j.exger.2014.11.002
- Beauchet, O., Launay, CP, Barden, J., Liu-Ambrose, T., Chester, VL, Szturm, T., et al. (2017). Associazione tra cadute e sottovolumi cerebrali: risultati da

- un'analisi trasversale negli anziani sani. *Cervello Topogr.* 30, 272–280. doi: 10.1007 / s10548-016-0533-z
- Blumen, HM, Brown, LL, Habeck, C., Allali, G., Ayers, E., Beauchet, O., et al. (2019). Modelli di covarianza del volume della materia grigia associati alla velocità dell'andatura negli anziani: uno studio di risonanza magnetica multi-coorte. *Brain Imag. Behav.* 13, 446–460. doi: 10.1007 / s11682-018-9871-9877
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, FIM, Duarte, A., Grady, CL, et al. (2018). Mantenimento, riserva e compensazione: le neuroscienze cognitive dell'invecchiamento in buona salute. *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 701–710. doi: 10.1038 / s41583-018-0068-62
- Callisaya, ML, Beare, R., Phan, T., Blizzard, L., Thrift, AG, Chen, J., et al. (2015). La progressione delle iperintensità della sostanza bianca di presunta origine vascolare aumenta il rischio di cadute nelle persone anziane. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 70, 360–366. doi: 10.1093 / gerona / glu148
- Casseb, RF, de Campos, BM, Martinez, ARM, Castellano, G. e França Junior, MC (2019). La deferenza sensoriale selettiva induce la plasticità cerebrale strutturale e funzionale. *NeuroImage: Clin.* 21: 101633. doi: 10.1016 / j.nicl.2018.101633
- Dickerson, BC e Sperling, RA (2008). Anomalie funzionali della mediale sistema di memoria del lobo temporale nel deterioramento cognitivo lieve e nella malattia di Alzheimer: approfondimenti da studi di risonanza magnetica funzionale. *Neuropsychologia* 46, 1624–1635. doi: 10.1016 / j.neuropsychologia.2007.11.030
- Dinomais, M., Celle, S., Duval, GT, Roche, F., Henni, S., Bartha, R., et al. (2016). Correlazione anatomica del mini-esame dello stato mentale: uno studio morfometrico basato su voxel negli anziani. *PLoS One* 11: e0162889. doi: 10.1371 / journal.pone.0162889
- Dubois, B., Sarazin, M., Lehericy, S., Chupin, M., Tonelli, I., Garner, L., et al. (2009). P2a-4 etude hippocampe: valutazione de l'efficacit  du don p zil vs placebo sur des marqueurs IRM e cliniche chez des patients présents des troubles cognitifs l gers. *Revue Neurol.* 165, 66–67. doi: 10.1016 / S0035-3787 (09) 72632- 72633
- Eickhoff, SB, Stephan, KE, Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, GR, Amunts, K., et al. (2005). Un nuovo toolbox SPM per combinare mappe probabilistiche citoarchitettoniche e dati di imaging funzionale. *Neuroimage* 25, 1325–1335. doi: 10.1016 / j. neuroimage.2004.12.034
- Fortea, J., Sala-Llonch, R., Bartr s-Faz, D., Bosch, B., Llad , A., Bargall , N., et al. (2010). L'aumento dello spessore corticale e del volume caudato precedono l'atrofia nei portatori della mutazione PSEN1. *J. Alzheimers Dis.* 22, 909–922. doi: 10.3233 / JAD-2010-100678
- Gillespie, LD, Robertson, MC, Gillespie, WJ, Sherrington, C., Gates, S., Clemson, LM, et al. (2012). Interventi per la prevenzione delle cadute nelle persone anziane che vivono nella comunit . *Cochrane Database Syst. Rev.* 9: CD007146. doi: 10.1002 / 14651858.CD007146.pub3
- Buono, CD, Johnsrude, IS, Ashburner, J., Henson, RN, Friston, KJ e Frackowiak, RS (2001). Uno studio morfometrico basato su voxel dell'invecchiamento in 465 cervelli umani adulti normali. *Neuroimage* 14, 21–36. doi: 10.1006 / nimg.2001. 0786
- Gur, RE, Maany, V., Mozley, PD, Swanson, C., Bilker, W. e Gur, RC (1998). Volumi di risonanza magnetica sottocorticale in pazienti neurolettici naive e trattati con schizofrenia. *Am. J. Psychiatry* 155, 1711–1717. doi: 10.1176 / ajp.155. 12.1711
- Guze, SB (1995). Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, 4a ed. (DSM-IV). *AJP* 152, 1228–1228. doi: 10.1176 / ajp.152.8.1228
- Helmich, RC, Derikx, LC, Bakker, M., Scheeringa, R., Bloem, BR e Toni, I. (2010). Rimappatura spaziale della connettivit  cortico-striatale nella malattia di Parkinson. *Cereb. Corteccia* 20, 1175–1186. doi: 10.1093 / cercor / bhp178
- Hsu, CL, Best, JR, Chiu, BK, Nagamatsu, LS, Voss, MW, Handy, TC, et al. (2016). Correlati neurali strutturali di mobilit  ridotta e conseguente declino delle funzioni esecutive: uno studio prospettico di 12 mesi. *Exp. Gerontol.* 80, 27–35. doi: 10.1016 / j.exger.2016.04.001
- Katz, R. e Shah, P. (2010). Il paziente che cade: sfide per le famiglie, medici e comunit . *JAMA* 303, 273–274. doi: 10.1001 / jama.2009.2016
- Klein, A., Andersson, J., Ardekani, BA, Ashburner, J., Avants, B., Chiang, M.-C., et al. (2009). Valutazione di 14 algoritmi di deformazione non lineare applicati alla registrazione MRI del cervello umano. *Neuroimage* 46, 786–802. doi: 10.1016 / j. neuroimage.2008.12.037
- Kreitzer, AC e Malenka, RC (2008). Plasticit  striatale e gangli della base funzione del circuito. *Neurone* 60, 543–554. doi: 10.1016 / j.neuron.2008.11.005
- Krings, T., Foltys, H., Meister, IG e Reul, J. (2003). Olivario ipertrofico degenerazione a seguito di emorragia pontina: crisi ipertensiva o sanguinamento da emangioma cavernoso? *J. Neurol. Neurosurg. Psichiatria* 74, 797–799. doi: 10.1136 / jnnp.74.6.797
- Macfarlane, MD, Looi, JCL, Walterfang, M., Spulber, G., Velakoulis, D., Styner, M., et al. (2015). Le anomalie di forma del nucleo caudato sono correlate con un'andatura e un equilibrio pi  poveri: risultati da un sottogruppo dello studio LADIS. *Am. J. Geriatr. Psichiatria* 23, 59–71.e1. doi: 10.1016 / jjagp.2013.04.011
- Maidan, I., Droby, A., Jacob, Y., Giladi, N., Hausdorff, JM e Mirelman, A. (2020). I correlati neurali delle cadute: alterazioni nelle reti di stato di riposo su larga scala negli anziani caduti. *Postura dell'andatura* 80, 56–61. doi: 10.1016 / j.gaitpost.2020. 05.023
- Muir, SW, Beauchet, O., Montero-Odasso, M., Annweiler, C., Fantino, B. e Speechley, M. (2013). Associazione di compromissione della funzione esecutiva, storia di cadute e prestazioni fisiche negli anziani: uno studio trasversale sulla popolazione nella Francia orientale. *J. Nutr. Invecchiamento in salute* 17, 661–665. doi: 10.1007 / s12603-013-0045-44
- Nessun elenco di autori (2001). Linee guida per la prevenzione delle cadute negli anziani. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society e American Academy of Orthopaedic Surgeons panel sulla prevenzione delle cadute. *Marmellata. Geriatr. Soc.* 49, 664–672.
- Postuma, RB e Dagher, A. (2006). Connettivit  funzionale dei gangli della base basato su una meta-analisi di 126 pubblicazioni sulla tomografia a emissione di positroni e sulla risonanza magnetica funzionale. *Cereb. Corteccia* 16, 1508–1521. doi: 10.1093 / cercor / bhj088
- Rubenstein, LZ, Powers, CM e MacLean, CH (2001). Indicatori di qualit  per la gestione e la prevenzione delle cadute e dei problemi di mobilit  negli anziani vulnerabili. *Ann. Stagista. Med.* 135, 686–693. doi: 10.7326 / 0003-4819-135-8_part_2- 200110161-2001110167
- Saftari, LN e Kwon, O.-S. (2018). Invecchiamento visione e cadute: una recensione. *J. Physiol. Anthropol.* 37:11. doi: 10.1186 / s40101-018-0170-171
- Smith, JC, Nielson, KA, Antuono, P., Lyons, J.-A., Hanson, RJ, Butts, AM, et al. (2013). Risonanza magnetica funzionale della memoria semantica e funzione cognitiva dopo intervento di esercizio nel deterioramento cognitivo lieve. *J. Alzheimers Dis.* 37, 197–215. doi: 10.3233 / JAD-130467
- Taylor, ME, Lord, SR, Delbaere, K., Wen, W., Jiang, J., Brodaty, H., et al. (2018). Le iperintensit  della sostanza bianca sono associate a cadute nelle persone anziane con demenza. *Brain Imaging Behav.* 13, 1265–1272. doi: 10.1007 / s11682-018-9943- 9948
- Tinetti, ME, Speechley, M. e Ginter, SF (1988). Fattori di rischio per cadute tra persone anziane che vivono nella comunit . *N. Engl. J. Med.* 319, 1701–1707. doi: 10.1056 / NEJM198812293192604
- Whalley, LJ, Deary, IJ, Appleton, CL e Starr, JM (2004). Cognitivo riserva e neurobiologia dell'invecchiamento cognitivo. *Ris. Invecchiamento Rev.* 3, 369–382. doi: 10.1016 / j.arr.2004.05.001

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano che la ricerca   stata condotta in assenza di rapporti commerciali o finanziari che potrebbero essere interpretati come un potenziale conflitto di interessi.

Copyright   2021 Le Floch, Ali, Asfar, Sánchez-Rodríguez, Dinomais e Annweiler. Questo   un articolo ad accesso aperto distribuito secondo i termini della Creative Commons Attribution License (CC BY). L'utilizzo, la distribuzione o la riproduzione in altri forum sono consentiti, a condizione che vengano accreditati gli autori originali e i proprietari dei diritti d'autore e che la pubblicazione originale in questa rivista sia citata, in conformit  con la pratica accademica accettata. Non   consentito alcun utilizzo, distribuzione o riproduzione che non sia conforme a questi termini.