

INDICE

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	3
1.1 LA DEMENZA	3
<i>Definizione</i>	3
<i>Epidemiologia</i>	4
<i>Classificazione delle demenza</i>	5
<i>Criteri diagnostici</i>	7
<i>Fattori di rischio e prevenzione</i>	8
1.2 LA DEGENERAZIONE LOBARE FRONTOTEMPORALE	10
<i>Definizione</i>	10
<i>Cenni storici</i>	10
<i>Epidemiologia</i>	12
<i>Basi genetiche</i>	12
<i>Caratteristiche anatomopatologiche</i>	13
<i>Clinica</i>	14
<i>Variante comportamentale (bvFTD)</i>	15
<i>Variante linguistica: Afasia Progressive Primarie (PPA)</i>	17
<i>Criteri diagnostici</i>	20
1.3 DEMENZA SEMANTICA	24
<i>Definizione</i>	24
<i>Cenni storici</i>	24
<i>Criteri diagnostici</i>	26
<i>Epidemiologia</i>	27
<i>Clinica</i>	27
1.4 IL LINGUAGGIO NELLA DEMENZA SEMANTICA	30
<i>Il sistema semantico-lessicale</i>	30
<i>I disturbi di linguaggio nella svPPA</i>	33
<i>La conoscenza semantica</i>	33
<i>La valutazione del sistema semantico-lessicale</i>	35
<i>Approcci riabilitativi</i>	36
CAPITOLO 2. OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	41
CAPITOLO 3. MATERIALI E METODI	43
<i>Campione in studio</i>	43
<i>Valutazione neuropsicologica</i>	44
<i>Strumenti di valutazione del sistema semantico-lessicale</i>	47
<i>Trattamento riabilitativo</i>	52

<i>Razionale dello studio</i>	52
<i>Disegno dello studio</i>	54
<i>Batteria per la valutazione dell'apprendimento dei neologismi</i>	59
CAPITOLO 4. RISULTATI.....	63
<i>Caratteristiche demografiche dei soggetti in studio.</i>	63
<i>La valutazione della conoscenza semantica</i>	63
<i>Confronto tra soggetto affetti da svPPA e gruppo controllo</i>	64
<i>Analisi qualitativa</i>	66
CAPITOLO 5. INTEGRAZIONE DEI RISULTATI CON I PRECEDENTI STUDI	71
<i>Valutazione eseguita post trattamento</i>	71
<i>Valutazione eseguita dopo tre mesi</i>	73
<i>Elaborazione dei risultati emersi</i>	74
CAPITOLO 6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	75
BIBLIOGRAFIA	78
RINGRAZIAMENTI	85

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 LA DEMENZA

Definizione

Con il termine “*demenza*” si intende una sindrome, caratterizzata da una progressiva compromissione delle funzioni intellettuali e cognitive cui spesso si associano disturbi comportamentali/psichici, il cui riconoscimento è basato su criteri clinici e neuropsicologici (C. Loeb, 2003).

Già nel 1982 il Committee of Geriatrics del Royal College of Physicians britannico ne diede una definizione: “La demenza consiste nella compromissione globale delle funzioni cosiddette corticali (o nervose) superiori, ivi compresa la memoria, la capacità di far fronte alle richieste del quotidiano e di svolgere le prestazioni percettive e motorie già acquisite in precedenza, di mantenere un comportamento sociale adeguato alle circostanze e di controllare le proprie reazioni emotive: tutto ciò in assenza di compromissione dello stato di vigilanza. La condizione è spesso irreversibile e progressiva. “

Essa comporta infatti la compromissione e la perdita di abilità quali la memoria, il linguaggio, le funzioni esecutive, il ragionamento logico-deduttivo, le abilità visuo-spaziali e visuo-percettive e le prassie. Più nel dettaglio, per poter parlare di “*demenza*”, deve esserci un significativo declino di una o più funzioni cognitive rispetto alle normali prestazioni attese per età e scolarità ai test neuropsicologici standardizzati e confermato dalla valutazione clinico-anamnestica del soggetto. Inoltre, la degenerazione cognitiva deve essere tale da compromettere l'autonomia nello svolgimento delle attività di vita quotidiana. Occorre ricordare inoltre che nel corso della storia naturale di malattia si possono associare ai disturbi cognitivi, problematiche di tipo comportamentali, quali ad esempio apatia, depressione, psicosi, aggressività e disinibizione. La demenza quindi non

solo è una grande problematica clinica ma anche una causa di importante compromissione del funzionamento della persona nella sfera personale, sociale e lavorativa.

A risentire per primi dei disturbi cognitivo-comportamentali del paziente sono infatti i familiari ovvero coloro che spesso vivono a più stretto contatto con lui e che si trovano pertanto a dover affrontare una situazione di convivenza con il loro caro che non riescono più a riconoscere come la stessa persona di prima.

Epidemiologia

L'incidenza e la prevalenza della demenza aumentano in maniera proporzionale all'avanzare dell'età, che ne rappresenta dunque il principale fattore di rischio (Fanny M Elahi, Bruce L Miller, 2017). Secondo il rapporto annuale ISTAT riferito al 2020, nel nostro paese l'aspettativa di vita si aggira intorno agli 82 anni. Si stima che in Italia nel 2051 ci saranno 280 anziani ogni 100 giovani, con un aumento di tutte le malattie croniche legate all'età, e tra queste le demenze.

La demenza è in crescente aumento nella popolazione generale ed è stata definita secondo il rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dell'Alzheimer's Disease International una priorità mondiale di salute pubblica: "Nel 2010 35,6 milioni di persone risultavano affette da demenza con stima di aumento del doppio nel 2030, del triplo nel 2050, con 7,7 milioni di nuovi casi all'anno (1 ogni 4 secondi) e con una sopravvivenza media, dopo la diagnosi, di 4-8-anni." Si prevede dunque, che queste patologie diventeranno, in tempi brevi, uno dei problemi più rilevanti in termini di sanità pubblica. Anche in Italia i dati ISTAT riportano un aumento della prevalenza e dell'incidenza delle demenze, in particolare, della AD, annoverando le demenze al sesto posto tra le cause di morte più frequenti. La prevalenza della demenza può essere stimata attorno al 5% dei soggetti con età superiore ai 65 anni; tuttavia, la percentuale può variare a seconda dello studio scientifico considerato, dal 3.4% al 6.7%. La prevalenza raddoppia all'incirca ogni 5

anni di età, raggiungendo un plateau massimo tra gli 85 e i 90 anni. Per quanto riguarda il tasso di incidenza annuale si stima attorno all'1% nelle persone con più di 65 anni, fino ad arrivare a più del 3% negli over-80.

Per quanto riguarda il genere, l'incidenza della demenza risulta in generale maggiore nelle donne, nelle quali varia rispettivamente dallo 0,7 nella fascia d'età tra i 65 ed i 69 anni al 23.6% nelle ultranovantenni, rispetto agli uomini in cui la prevalenza nelle stesse fasce d'età varia dallo 0.6% al 17.6% (Rocca et al. 1990).

Classificazione delle demenza

La classificazione delle demenza risulta complessa, esse infatti costituiscono una realtà molto eterogenea, poiché i processi patologici alla base delle compromissioni anatomico-funzionali possono interessare differenti aree cerebrali con conseguenti manifestazioni cliniche eterogenee.

Il metodo più utilizzato per la classificazione delle demenza si basa sul criterio eziopatogenetico, esso infatti agevola l'approccio terapeutico e prognostico. Nei casi in cui lo sviluppo della sintomatologia è riconducibile ad una degenerazione neuronale parliamo di *demenze primarie* o *degenerative* mentre quando la compromissione cognitiva è determinata da una patologia ben definita parliamo di *demenze secondarie*. Quest'ultime sono caratterizzata dalla possibilità di miglioramento della compromissione cognitiva fino alla risoluzione della stessa con il trattamento della patologia di base, mentre per quanto riguarda le demenze di natura degenerativa il processo degenerativo è progressivo e irreversibile. Si stima che il 60-70% delle demenze sia attribuito a forme primarie. Le demenze secondarie rappresentano quindi una percentuale inferiore (30-40%) e sono riconducibili nella maggior parte dei casi a demenza vascolare ed a forme miste (Lenzi et al., 2013).

Di seguito viene elencata la classificazione delle demenze in base al criterio eziologico (Loeb, Favale, 2003):

1. Demenze primarie:

- **Malattia di Alzheimer**
- **Degenerazione Lobare Fronto-Temporale**
- **Demenza a Corpi di Lewy**
- **Demenza associata ad altre patologie degenerative** (Malattia di Parkinson e Parkinsonismi, Malattia di Huntington, Paralisi Sopranucleare Progressiva, Sclerosi Laterale Amiotrofica)

2. Demenze secondarie:

- **Demenze vascolari** (demenza multi-infartuale, da singoli infarti strategici, in corso di malattia, dei piccoli vasi, C.A.D.A.S.I.L., angiopatia amiloide)
- **Demenze di natura paraneoplastica** (per esempio: encefalite limbica)
- **Demenza da disturbi endocrini e metabolici** (ad esempio: patologie dell'asse ipofisi-surrene, insufficienza renale cronica, disfunzioni tiroidee e paratiroidi)
- **Demenza in corso di processi espansivi endocranici** (ad esempio: idrocefalo normoteso, neoplasie)
- **Demenza da malattie infettive e infiammatorie del sistema nervoso centrale** (ad esempio: meningiti, encefaliti, malattia di Creutzfeld-Jakob, patologie demielinizzanti)

- **Demenze da stati carenziali** (per esempio: carenza di vitamina B12 e folati, sindrome di Wernicke-Korsakoff, malnutrizione)
- **Demenza da esposizione a sostanze tossiche** (ad esempio: alcool, metalli pesanti, farmaci, monossido di carbonio)

Inoltre, le demenze possono essere suddivise secondo l'età di esordio, rispettivamente in *senili* e *presenili* a seconda che insorgano prima o dopo la sesta o settima decade di vita, ed a seconda della sede di lesione: ovvero corticali o sottocorticali.

Criteri diagnostici

I criteri diagnostici utilizzati per la definizione del quadro di “*demenza*” vengono definiti nel *Diagnostic and Statistical Manual of Mentale Disorders (DSM)*, elaborato dall’American Psychiatric Association. In particolare, nel DSM V, che è la revisione più recente, non si parla più di “*demenza*”, bensì di “*disturbi neurocognitivi maggiori*”. Questo cambiamento risulta importante ai fini diagnostici in quanto il disturbo mnestico era ritenuto un criterio indispensabile per la diagnosi, pur non essendo il deficit di memoria caratteristico di tutte le forme di demenza. Per questo motivo i precedenti criteri risultano meno affidabili nel diagnosticare tutte quelle forme di demenza in cui il deficit di memoria non risulta patognomonico della malattia.

Affinché si possa delineare un quadro di *disturbo neurocognitivo maggiore* devono essere rispettati i seguenti criteri riportanti nel DSM-V:

- A) Evidenza di un significativo declino cognitivo rispetto ad un precedente livello di performance, in uno o più domini cognitivi** (ad esempio funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio) basata su:

- I. Preoccupazione del paziente o di informazioni attendibili, o osservazione diretta da parte dei clinici di un declino delle abilità cognitive;
- II. Significativa compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata;

B) Il deficit deve essere tale da interferire con l'autonomia e l'indipendenza funzionale del paziente (necessità di assistenza almeno nelle attività strumentali complesse della vita quotidiana);

C) Il deficit cognitivo non si manifesta esclusivamente nel contesto di un delirium;

D) Il deficit cognitivo non è spiegato da un altro disturbo mentale (per esempio schizofrenia o disturbo depressivo maggiore);

Inoltre, ai fini di una diagnosi accurata e completa di demenza è necessaria un'attenta raccolta anamnestica, con una valutazione delle eventuali comorbidità, delle attività di base e di quelle strumentali della vita quotidiana, un esame obiettivo generale e neurologico oltre ad esami laboratoristici strumentali che hanno lo scopo di escludere fattori eziologici secondari di demenza. La valutazione deve essere poi approfondita tramite l'indagine dei vari domini cognitivi, quali ad esempio il linguaggio, la memoria, il ragionamento logico-deduttivo, le funzioni esecutive e così via, attraverso test specifici per ogni funzione, compreso l'ambito dei disturbi comportamentali. Le tecniche di neuroimaging strutturali e funzionali (quali ad esempio TC, RM, PET, SPECT) sono utili, oltre che all'esclusione di cause secondarie, alla conferma diagnostiche permettendo di valutare le aree maggiormente colpite dall'atrofia e dall'ipometabolismo (Bradley et al., 2003).

Fattori di rischio e prevenzione

Come precedentemente affermato, l'avanzare dell'età rappresenta il principale fattore di rischio legato all'insorgenza di demenza (Fanny M Elahi, Bruce L Miller, 2017). Inoltre, è

noto come numerose condizioni cliniche possano associarsi ad una maggiore probabilità di sviluppo di tale patologia e come la familiarità, soprattutto in riferimento ad alcune forme di demenza, quali la AD e la FTLN, ne rappresenti un altro importante fattore di rischio. Dunque, l'eziologia può essere considerata multifattoriale, derivando sia da cause genetiche che da fattori ambientali.

Seppur non esistano al momento codificati interventi di prevenzione primaria è noto come corrette abitudini di vita (quali l'attività fisica costante, l'evitamento dell'abuso di alcool e fumo, l'esercizio mentale, etc.) ed alimentari unitamente al controllo dei fattori di rischio cerebrovascolari (esempio: ipertensione, obesità, etc.) svolgono un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo di deterioramento cognitivo (Hasnain, Vieweg, 2014; Golimstok et al. 2014; Hishikawa et al., 2017).

1.2 LA DEGENERAZIONE LOBARE FRONTOTEMPORALE

Definizione

Con il termine degenerazione lobare frontotemporale (FTLD) si intende un gruppo eterogeneo di demenze di natura degenerativa che determinano una compromissione comportamentale o del linguaggio, caratterizzate da atrofia dei lobi frontali e temporali (Anthony H.V. Schapira et al., 2010). Esse si manifestano prevalentemente con alterazioni del comportamento, della personalità e della condotta sociale, oltre che dell'espressione verbale, associate a relativa conservazione della memoria e dell'orientamento temporale o topografico (Loeb, Favale, 2003).

La demenza frontotemporale comprende due varianti principali (Gorno Tempini et al., 2011):

- **La variante comportamentale (bvFTD)**, che rappresenta circa il 50% dei casi e che ad oggi è la variante più frequente. Al suo interno si riconoscono poi altre tre sotto-varianti: apatica, disinibita e stereotipica.
- **La variante linguistica o Afasia Progressiva Primaria (PPA)** che comprende al suo interno la variante non fluente (nfvPPA) e la variante semantica (svPPA) .

Cenni storici

Il primo caso di demenza associato ad atrofia delle regioni fronto-temporali fu descritto dagli psichiatri Arnold Pick e Paul Sèrieux, più di 100 anni fa, i quali riscontrarono per primi i disturbi comportamentali e linguistici (Pick 1892; 1905; Sèrieux, 1893).

Tuttavia, fu soltanto nel 1911 con Alois Alzheimer che vennero descritti i più salienti aspetti istopatologici della demenza frontotemporale, identificando così i corpi di Pick e le cellule di Pick che daranno il nome alla malattia negli anni a seguire (Alzheimer, 1911).

Circa un secolo dopo, Mesulam descrisse una serie di casi caratterizzati da un'afasia

lentamente ingravescente, coniando così la definizione di “*Afasia primaria progressiva*” (Mesulam, 1982).

Successivamente, fu Warrington nel 1975, a descrivere per la prima volta un disturbo progressivo della memoria semantica, riscontrato successivamente anche da Snowden e definito come *demenza semantica*, nella quale il disturbo semantico, inteso come perdita della conoscenza concettuale del mondo, compariva in un quadro generale di risparmio delle altre funzioni cognitive. Anche la produzione scritta, qualitativamente simile a quella orale, appariva compromessa (Snowden et al 1989; Hodges et al. 1992).

Nel 1996 Grossman descrisse un altro quadro, qualitativamente diverso, che definì *afasia progressiva non-fluente* e che si presentava con una scarsa iniziativa nella produzione verbale, aprassia bucco-linguo-facciale ed agrammatismo (Grossman, 1996). Successivamente una consensus conference definì i criteri per le nuove varianti di demenza frontotemporale (Neary et al. 1998). Così per circa due decenni, le PPA vennero generalmente categorizzate come demenza semantica o afasia non fluente progressiva, o in altri studi come variabile *fluente e non fluente*. Tuttavia, si riscontrarono una serie di casi di PPA che non rientravano nei criteri definiti per le due varianti, così venne introdotta una nuova variante delle PPA definita nel 2011 da Gorno-Tempini et al. come *afasia progressiva logopenica*, caratterizzata da eloquio stentato con variazioni fonemiche della parola bersaglio, prodotte nel tentativo di autocorreggersi durante l’eloquio, ed associato ad una marcata compromissione della working memory, tuttavia occorre sottolineare che ad oggi non è stata ancora stata identificata una chiara definizione delle caratteristiche cliniche della nuova variante concordata in maniera unanime dalla letteratura scientifica.

Generalmente nelle varianti della FTLD i disturbi cognitivi rimangono circoscritti per molti anni anche nelle fasi più avanzate della malattia, per questo vengono anche chiamate *sindromi corticali focali*. Anche in altre forme di demenza, ad esempio demenza di Alzheimer, si possono osservare disturbi cognitivi circoscritti, tuttavia questi rimangono

selettivi solo per un breve periodo di tempo, in quanto l'evoluzione della patologia porta rapidamente ad un declino cognitivo generalizzato.

Epidemiologia

La FTD rappresenta la terza causa più comune di demenza dopo la Malattia di Alzheimer (AD) e la Demenza a Corpi di Lewy ed è la prima causa di demenza presenile con esordio prima dei 65 anni di età. A livello globale costituisce il 5% di tutti i casi di demenza con un'incidenza da 1.6 a 4.1 casi su 100.000 persone l'anno e una prevalenza di 10.8 casi ogni 100.000 soggetti, che risulta maggiore nella fascia di età compresa tra i 65 e 69 anni (Hogan et al, 2016).

La letteratura non riporta una predominanza di genere, uomini e donne sembrerebbero quindi ugualmente colpiti dalla FTD. C'è invece differente prevalenza tra le diverse forme di FTD: la più diffusa risulta essere la bvFTD, rappresentando circa il 50% dei casi. All'interno della variante linguistica (PPA), invece, la più frequente sembra essere quella non fluente (nfvPPA) (Onley, 2017).

La durata della malattia varia da un minimo di 2 anni ad un massimo di 15 anni, con una media di 8 anni, il quadro tende a peggiorare progressivamente con il trascorrere del tempo (Snowden et al. 2002, Bradley, 2003).

Basi genetiche

Alla base dell'insorgenza di FTD può esservi una causa genetica o sporadica. Si stima che circa il 30% dei casi di FTD, presentano familiarità per deterioramento cognitivo, sebbene solo nel 10% dei casi è stato possibile identificare un pattern ereditario in senso stretto. Le mutazioni principali ad oggi scoperte interessano tre geni autosomici dominanti:

- il gene progranulina (GRN);

- il gene C9orf72 sul cromosoma 9;
- il gene MAPT (Microtubule Associated TAU Protein) sul cromosoma 17;

Le mutazioni a carico dei geni C9orf72 rappresentano circa il 25% dei casi di FTD con base genetica risultando così la mutazione più frequente a determinare la FTD, seguita dalla mutazione GRN, seconda per frequenza, e infine la MAPT; inoltre, occorre sottolineare che è stata riscontrata una variabilità di incidenza geografica (ad esempio, una maggior prevalenza della mutazione GRN in Nord Italia e nei Paesi Baschi). Inoltre, recentemente sono state identificate altre mutazioni: VCP(2004), CHMP2B(2005), TARDBP (2008), FUS (2009), SQSTM1 (2012), CHCHD10 (2014), TBK1 (2015), OPTN (2015), CCFN (2016), TIA1 (2017). Esse però nel complesso rappresentano una percentuale inferiore al 5% delle FTD. Studi recenti hanno identificato la mutazione TBK1 come la quarta causa genetica più frequente di FTD, riscontrata in una percentuale che va dall'1% al 2% di tutti i casi di FTD (Bang et al, 2015; Snowden et al. 2015, Graves et al 2019).

Caratteristiche anatomopatologiche

A livello macroscopico, le varie forme di FTD si caratterizzano, per la presenza di atrofia a livello dei lobi frontali e/o temporali. Ciascuna variante clinica però si distingue dalle altre per il diverso coinvolgimento di determinate aree cerebrali. In particolare, attraverso le indagini strumentali di neuroimaging, viene documentata nella variante comportamentale di FTD la presenza di atrofia a carico della corteccia prefrontale bilaterale e, spesso, a carico della porzione più anteriore dei lobi frontali, incluso il cingolo anteriore, con tendenza al risparmio delle aree più posteriori. Per quanto riguarda la variante linguistica di FTD, la svPPA presenta atrofia a carico della porzione anteriore del lobo temporale mentre la nvPPA presenta atrofia a carico delle cortecce perisilviane e fronto-parietali dell'emisfero dominante. La lvPPA, invece presenta atrofia diffusa a carico delle aree

temporo-parietali bilateralmente. Inoltre, in letteratura sono stati riportati casi in cui l'atrofia risultava prevalente nell'emisfero destro con una progressione della patologia associata a prosopagnosia (deficit nel riconoscimento dei volti familiari) (Knibb, Hodges, 2005).

Successivamente con l'evoluzione della patologia, il processo neurodegenerativo tende a coinvolgere, tutte le aree fronto-temporali, incluse la corteccia fronto-insulare e orbito-frontale delle porzioni posteriori dei lobi temporali.

Dal punto di vista istopatologico, la *proteina Tau* stabilizzatrice dei microtubuli, coinvolta nella trasmissione neuronale, è quella che sembra avere il ruolo patogenetico principale. Infatti, nella FTD questa proteina si trova in uno stato di iperfosforilazione, condizione che determina un'aggregazione della proteina stessa in composti insolubili che si depositano a livello cerebrale, determinando il processo di neurodegenerazione.

A differenza delle altre varianti di FTD, la lvFTD, nella maggior parte dei casi, risulta caratterizzata dal punto di vista istologico da un pattern tipico della AD caratterizzato da depositi insolubili di proteina β -amiloide, lasciando ipotizzare che tale forma potrebbe essere la manifestazione della AD, piuttosto che della FTD (Gorno-Tempini, 2004).

Clinica

La FTLD è una sindrome molto eterogena dal punto di vista clinico. Il pattern topografico della degenerazione lobare dei pazienti affetti da FTD correla con le manifestazioni cliniche che si osservano, ogni variante della FTD presenta caratteristiche cliniche differenti, che riflettono quindi la compromissione di diverse aree cerebrali e che possono così riguardare più ambiti cognitivi: da quello comportamentale, al linguaggio, alla memoria, alle funzioni esecutive e così via, con un successivo sviluppo eterogeneo sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo.

Variante comportamentale (bvFTD)

La variante comportamentale (bvFTD) è la forma più comune fra le sindromi cliniche, rappresenta infatti circa il 50% di tutti i casi di FTLD (Onley, 2017).

I primi segni di malattia, oltre al deterioramento cognitivo, sono rappresentati prevalentemente dai disturbi comportamentali che diventano sempre più frequenti ed invalidanti con il progredire della patologia (Knopman et al., 2013). Dal punto di vista dei sintomi comportamentali più frequenti questi sono rappresentati da una progressiva carenza di consapevolezza della patologia e dai disturbi sociali che si manifestano e che determinano fatuità, disinibizione fisica e verbale talvolta con ipersessualità, impulsività e perdita delle comuni norme sociali inclusa la tendenza alla trascuratezza nell'igiene personale. Inoltre, si possono osservare anche comportamenti di utilizzazione, per cui il soggetto tende ad interagire con oggetti presenti nel campo visivo in maniera inadeguata. Spesso in associazione si verifica un cambiamento dell'atteggiamento del paziente nei confronti del cibo, con iperoralità, tendenza ad abbuffarsi, o cambiamenti nelle abitudini alimentari, con rifiuti selettivi di determinati cibi o preferenza per i cibi dolci ed alcolici.

Dal punto di vista dell'aspetto emotivo, questo è caratterizzato spesso dalla perdita della capacità di esprimere le proprie emozioni, con perdita della consapevolezza di queste e della capacità di mostrare empatia. Possono poi diventare apatici, perdere i loro interessi personali e sociali o al contrario, in alcuni casi possono manifestare impulsività ad impazienza.

Inoltre, possono comparire stereotipie e perseverazioni, che vanno dai comportamenti motori ripetitivi più semplici (sfregamento delle mani o *hand-rubbing*, battere ripetutamente i piedi a terra o *foot-tapping*, vagabondare o *wandering*), fino a rituali stereotipici veri e propri. Tali stereotipie possono manifestarsi anche nel linguaggio, con ecolalie, perseverazioni e ripetizioni della stessa parola e di frasi quali *slogan*, inadeguate o non richieste dal contesto. Tutti i cambiamenti comportamentali appena elencati, almeno

in un primo momento appaiono in contrasto con le abilità cognitive dei pazienti con bv-FTD, che rimangono inizialmente intatte per quanto riguarda la memoria, l'orientamento topografico e temporale e le abilità percettive. Con l'avanzare del tempo ed il progredire della patologia, il coinvolgimento dei lobi frontali porta inevitabilmente ad un declino cognitivo, soprattutto nella componente attentivo-esecutiva. Il paziente può così manifestare deficit a carico dell'attenzione selettiva e divisa, del problem solving, del planning, mancanza di automonitoraggio, scarsa capacità di astrazione (Snowden et al. 2001; Snowden et al. 2002; Scarmeas, Honig, 2004).

Questa variante della FTD, caratterizzata dai disturbi sopra elencati, presenta a sua volta tre varianti, a diversa espressione clinica:

- La **bvFTD disinibita**, in cui fa da cardine un comportamento socialmente inappropriato poiché fatuo e disinibito fino a diventare inadeguato al contesto sociale: viene meno l'autocontrollo sia negli atteggiamenti, che nell'ideazione che nella produzione verbale. Si assiste spesso a perdita delle buone maniere e, tipicamente, tendenza alla voracità nell'alimentazione (Bang et al., 2015). In questa variante è maggiormente coinvolta la *corteccia orbito-frontale*.
- La **bvFTD apatica** è caratterizzata invece da scarsa iniziativa motoria e verbale e che si manifesta attraverso un ridotto interesse del paziente per tutto ciò che lo circonda e di tutto quello che mostra risvolti emotivi (per il lavoro, gli hobby, le relazioni interpersonali e l'igiene personale) (Bang; Spina; Miller, 2015). Si assiste alla perdita di empatia verso familiari ed amici, e alla presenza di scarsa capacità di comprendere le emozioni ed i bisogni delle altre persone. Nelle forme in cui la sintomatologia si fa più marcata, si parla di *mutismo acinetico*. Le regioni cerebrali più coinvolte in questa variante sono quelle *fronto-insulari*.
- La **bvFTD stereotipica** è caratterizzata da comportamenti stereotipati più o meno complessi caratterizzati da semplici movimenti ripetitivi degli arti fino a vere e

proprie ripetizioni di frasi e comportamenti rituali compulsivi (Bang et al., 2015), e che sono causate da un importante deficit attentivo che impedisce alla persona di controllare la sua dipendenza dalle interferenze interne ed esterne. Questo si traduce nella comparsa di *comportamenti di utilizzazione* (tendenza ad afferrare e manipolare tutto ciò che entra nel campo visivo), *stereotipie* fino a veri e propri *rituali*. Può inoltre verificarsi *iperoralità*, intesa come tendenza a portare oggetti alla bocca. In questa variante è compromessa la *corteccia cingolata anteriore*, che regola l'attività di shifting e di inibizione di risposte automatiche.

Variante linguistica: Afasia Progressive Primarie (PPA)

Nel 1982 Mesulam descrisse per primo l'Afasia Primaria Progressiva (PPA) come un disturbo progressivo del linguaggio che rappresenta il principale deficit per almeno i primi due anni di malattia e che è associato a consapevolezza di malattia generalmente intatta e globale conservazione degli altri domini cognitivi.

Attualmente vengono identificate tre varianti fenotipiche della PPA:

- **Variante non fluente (nfv-PPA):** la patologia all'esordio si manifesta tipicamente con un deficit nel repertorio dei termini (disturbo anomico). La produzione verbale risulta stentata con frequenti e lunghe pause nel discorso, alterazione della prosodia (Laforce 2013, Grossmann, 2012). La malattia evolve con progressiva semplificazione ed impoverimento sintattico-grammaticale fino ad *agrammatismo*, associato a frasi brevi ed a struttura semplificata; *speech apraxia* (deficit articolatorio associato a difficoltà di eseguire movimenti articolatori corretti) con conseguente difficoltà nella produzione orale che appare scandita e difficoltosa, fino ad impoverimento del linguaggio, con comparsa di circonlocuzioni, parafasie fonemiche (omissioni, sostituzioni, inserzioni o trasposizioni di fonemi all'interno della singola parola). Sono presenti anche analoghe difficoltà nella lettura e nella

scrittura. La comprensione del linguaggio e la conoscenza semantica risultano invece globalmente conservate.

Nella testistica neuropsicologica sono state riscontrate saltuariamente prestazioni inferiori alla norma per età e scolarità anche in prove che esplorano la memoria per materiale verbale e spaziale, questo viene generalmente attribuito al disturbo attentivo-esecutivo che inficia la memorizzazione e la pianificazione di strategie di recupero mnemonico. Nel corso degli anni possono manifestarsi anche disturbi comportamentali, qualitativamente sovrapponibili a quelli descritti nella variante comportamentale (bv-FTD).

- **Variante logopenica (lv-PPA):** questa forma di PPA, dal greco “*poche parole*”, è caratterizzata da una compromissione dell'elaborazione fonologica (Gorno-tempini et al., 2008, 2011) che si presenta clinicamente con un linguaggio non fluente, interrotto da frequenti pause nel discorso in relazione alla progressiva difficoltà nell'elaborazione delle singole parole ed in particolare delle frasi più complesse e nella ripetizione delle stesse (Laforce, 2013). Il linguaggio è esitante ma grammaticalmente corretto. I disturbi fanno capo ad una compromissione della memoria di lavoro (work in memory) prevalentemente nella sua componente verbale (intesa come la capacità di conservare informazioni verbali per il tempo necessario a compiere un'operazione mentale complessa) che, come precedentemente affermato si manifesta con difficoltà nella ripetizione di frasi complesse, nella pianificazione di programmi motori e nel calcolo. Il disturbo va così a compromettere anche la comprensione verbale, che risulta influenzata negativamente in maniera direttamente proporzionale alla lunghezza della frase stessa. Possono essere presenti anche parafasie fonemica. La mancanza di un franco agrammatismo differenzia la lv-PPA dalla nv-PPA. Il paziente generalmente mostra un coinvolgimento delle regioni temporali posteriori e

parietali spesso asimmetrico per prevalenza a sinistra (Gorno Tempini et al., 2011). Alcune evidenze della letteratura riportano una probabile correlazione istopatologica tra lv-PPA e la AD (Gorno Tempini et al., 2011), tanto che la lv-PPA viene attualmente considerata a variante della AD. Recenti studi mostrano infatti ampie sovrapposizioni nei correlati anatomopatologici della AD e della lv-PPA (Migliaccio et al, 2009).

- **La variante semantica (sv-PPA)** colpisce inizialmente il sistema semantico lessicale, che media la conoscenza del significato delle singole parole. Essa è caratterizzata dalla progressiva degenerazione della memoria semantica che rappresenta l'archivio mnestico relativo alla conoscenza di oggetti e concetti accumulati dall'individuo attraverso l'esperienza. Il paziente comunemente mostra un linguaggio fluente, seppur vuoto, con difficoltà nel recupero lessicale (anomie), compromissione della comprensione dei significati delle singole parole (soprattutto quelle a bassa frequenza d'uso) ed utilizzo di termini appartenenti alla stessa categoria semantica ma meno precisi o spesso scorretti. Si assiste quindi all'utilizzo di parafasie semantiche, ovvero sostituzioni della parola esatta con un'altra semanticamente correlata ("pera" al posto di "mela") e spesso più generica ("frutto" al posto di "mela"); uso di termini *passe-partout* (tipo "coso", "questo", "quello").

Le caratteristiche fondamentali per differenziare la svPPA dalla nfvPPA sono l'assenza di aprassia verbale ed agrammatismo e la presenza di un linguaggio fluente seppur vuoto. Quando il processo neurodegenerativo nella svPPA va a coinvolgere l'emisfero destro, si assiste alla presenza di prosopagnosia, ovvero l'incapacità di riconoscere volti noti.

Criteria diagnostici

Di seguito sono stati riportati i criteri diagnostici correntemente in uso per le varianti della FTD. Per quanto riguarda i criteri diagnostici della variante semantica (svPPA) si rimanda invece al relativo capitolo.

- | |
|---|
| <p>I. Disturbo neurodegenerativo: deterioramento progressivo del comportamento e/o delle capacità cognitive (rilevabile dall'osservazione clinica e/o dalla raccolta anamnestica).</p> |
| <p>II. Possibile bvFTD: presenza di almeno uno fra i seguenti sintomi purché persistenti o ricorrenti e non isolati o sporadici.</p> <p>A. Insorgenza precoce di disinibizione. Almeno uno tra le seguenti caratteristiche:</p> <ul style="list-style-type: none">- Comportamento sociale inappropriato;- Perdita delle buone maniere;- Impulsività; <p>B. Insorgenza precoce di apatia o inerzia</p> <p>C. Insorgenza precoce di perdita di empatia. Almeno uno tra i seguenti caratteri:</p> <ul style="list-style-type: none">- disinteresse verso i sentimenti e/o bisogni altrui- perdita degli interessi nei confronti del mondo esterno e delle relazioni interpersonali <p>D. Insorgenza precoce nei comportamenti perseverativi, stereotipati o compulsivi/ritualistici. Almeno uno tra:</p> <ul style="list-style-type: none">- Semplici movimenti ripetitivi- Comportamenti complessi compulsivi o ritualistici- Stereotipie verbali <p>E. Iperoralità e cambiamento delle abitudini alimentari. Almeno uno tra:</p> <ul style="list-style-type: none">- Cambiamento preferenze alimentari |

-
- Tendenza ad abbuffarsi, aumento del consumo di alcool o sigarette
 - Iperoralità con eventuale ingestione di cose non commestibili
- F. Sindrome disesecutiva con intatte funzioni mnestiche ed abilità visuo-percettive
-

III. Probabile bvFTD, tutti i seguenti criteri devono essere soddisfatti:

- A. Criteri diagnostici per bvFTD possibile
 - B. Declino funzionale significativo rispetto al precedente livello (dedotto dall'anamnesi con il caregiver o documentato da scale quali la *Clinical Dementia Rating Scale* o la *Functional Activities Questionnaire Scores*).
 - C. Reperti di neuroimaging compatibili con bvFTD. Almeno uno tra:
 - i. Atrofia frontale e/o anteriore o tempore alla TC alla RM
 - ii. Ipometabolismo frontale e/o temporale anteriore alla PET o alla SPECT
-

IV. bvFTD con associata degenerazione del lobo frontotemporale:

- A. Devono essere soddisfatti i criteri diagnostici per la bvFTD possibile o probabile
- B. Evidenza istopatologica di FTLD all'esame autoptico
- C. Presenza di una mutazione genetica responsabile di FTLD

V. Criteri di esclusione per la bvFTD: i criteri A e B devono essere assenti da ogni tipologia di diagnosi, il criterio C può essere presente nella diagnosi di bvFTD - possibile ma non in quella di bvFTD probabile.

- A. Pattern di compromissione cognitivo-comportamentale patognomonico di altra patologia di natura degenerativa.
 - B. Disturbi comportamentali ascrivibili ad un disturbo di natura psichiatrica
 - C. Biomarkers fortemente indicativi di AD o di altre patologie di natura degenerativa.
-

Tabella 2. Criteri diagnostici per la bvFTD (Rascovsky et al. 2011).

-
- I.** Criteri di inclusione:
- A. Il disturbo clinico predominante è a carico del linguaggio
 - B. Tale deficit compromette l'anatomia funzionale
 - C. Il disturbo fasico è il primo a comparire ed è il sintomo prominente all'esordio e nelle prime fasi di malattia
-
- II.** Criteri di esclusione:
- A. I disturbi cognitivi sono ascrivibili ad un disturbo di natura psichiatrica
 - B. Marcato deficit a carico della memoria e delle abilità visuo-percettive sin dalle prime fasi di malattia
 - C. Marcati disturbi comportamentali sin dalle prime fasi di malattia
-

Tabella 3. Criteri diagnostici per la PPA (Mesulam et al. 2011).

-
- I.** nfvPPA – Diagnosi clinica: presenza di almeno uno tra i seguenti criteri:
- A. Agrammatismo
 - B. Linguaggio stentato ed esitante (non fluente) con speech apraxia.
- Ed almeno due fra:
- A. Compromissione della comprensione di frasi a sintassi complessa
 - B. Intatta comprensione delle parole singole
 - C. Intatto riconoscimento degli oggetti
-
- II.** nfvPPA – Diagnosi con supporto di neuroimaging. Presenza di:
- A. Criteri diagnostici per la nfvPPA
 - B. Neuroimaging che documenta almeno uno tra i seguenti criteri:
- Atrofia prevalente in sede postero-fronto-insulare a carico dell'emisfero dominante
-

alla MRI

- Ipometabolismo o ipoperfusione prevalente in sede postero-fronto-insulare a carico dell'emisfero dominante alla PET o alla SPECT

III. nfvPPA- Diagnosi di certezza

- A. Criteri diagnostici per la nfvPPA
- B. Evidenza istopatologica di patologia degenerativa (ad esempio FTLD-tau, FTLD-TDP, AD)
- C. Presenza di mutazione genetica correlata con FTLD

Tabella 4. Criteri diagnostici per la nfvPPA (Gorno-Tempini et al. 2011).

1.3 DEMENZA SEMANTICA

Definizione

La demenza semantica o variante semantica dell’Afasia Progressiva Primaria (svPPA) è una malattia di natura neurodegenerativa caratterizzata dalla progressiva compromissione del patrimonio semantico ed è correlata ad una marcata e spesso asimmetrica degenerazione della porzione anteriore dei lobi temporali (poiché generalmente prevalente a sinistra) (Hodges et al., 2007). Essa si manifesta con una produzione verbale fluente, tuttavia caratterizzata da frequenti anomie, parafrasi semantiche, ovvero errori nel reperimento di vocaboli corretti, sostituiti con altri errati seppur appartenenti alla stessa categoria semantica (ad esempio: “mela” per “pera”, “cane” per “pecora”); come precedentemente affermato la demenza semantica è associata ad un’atrofia bilaterale anche se spesso asimmetrica, della porzione anterolaterale dei lobi temporali (Mummery et al, 2000; Chan et al., 2001, Rohrer et al., 2008). Più nel dettaglio, l'atrofia a carico del lobo temporale antero-laterale di sinistra determina la degenerazione del sistema semantico lessicale mentre l'atrofia della zona controlaterale determina prosopagnosia, ovvero difficoltà nel riconoscimento di volti familiari.

L’esordio della malattia avviene solitamente in età presenile (prima dei 65 anni) ed oltre il disturbo di linguaggio possono manifestarsi anche disturbi comportamentali del tutto sovrapponibili a quelli osservati nella bv-FTD e come precedentemente affermato, prosopagnosia.

Cenni storici

Nel 1892 A. Pick descrisse per primo un deficit progressivo del linguaggio associato ad atrofia delle aree fronto-temporali individuando anche una forma di deterioramento cognitivo caratterizzato da una progressiva “afasia amnesica” che si associava alla perdita

della memoria delle parole in un quadro di atrofia cerebrale focale coinvolgente i lobi temporali (Pick, 1931). Successivamente nel 1975 gli studi di Warrington descrissero per la prima volta la demenza semantica illustrando tre casi di pazienti con una combinazione di agnosia associativa visiva, anomia e difficoltà nella comprensione del significato di alcune parole, collocando per primo questo quadro clinico nell'ambito di un problema primario della memoria semantica (Warrington et al. 1972). Qualche anno prima, infatti, nasceva il concetto di memoria semantica, descritta da Endel Tulving come diversa dalla memoria episodica: la prima, infatti, fa riferimento alla conoscenza relativa del significato delle singole parole e dei concetti in genere, mentre la seconda archivia i ricordi connessi alle esperienze personali collocate in uno specifico contesto spazio-tempo (Tulving, 1972). Dieci anni più tardi, nel 1982 Mesulam descrisse una serie di casi accomunati da un progressivo disturbo di linguaggio in assenza di altri deficit cognitivi definite *slowly progressive aphasia*, (Mesulam, 1982) e coniato, solo in seguito, il termine di afasia progressiva primaria (PPA), utilizzato per descrivere tutte le sindromi caratterizzate o da eloquio esitante, non fluente, caratterizzato da errori fonologici e sintattici o da produzione verbale fluente associata ad anomalie, errori semantici e deficit nella comprensione verbale. Fu Snowden ed i suoi collaboratori nel 1989 ad introdurre per la prima volta il termine di *demenza semantica* per descrivere tre pazienti che presentavano un eloquio fluente seppur con marcate difficoltà di reperimento e comprensione di vocaboli a cui si associava difficoltà nell'identificazione di oggetti e volti familiari (Snowden et al., 1989). Solo nei primi anni 90, Hodges e colleghi hanno fornito una caratterizzazione completa della demenza semantica descrivendola come una "sindrome clinica stereotipata caratterizzata da disfasia fluente con grave anomia, vocabolario ridotto e compromissione della comprensione della singola parola; uno stadio di completa dissoluzione delle componenti semantiche del linguaggio con marcata riduzione della capacità di generare esemplari da categorie semantiche ristrette" (Hodges et al., 1992)

Criteri diagnostici

I criteri diagnostici per le tre varianti cliniche della FTD compaiono per la prima volta con la pubblicazione di “Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria” (Neary et al. 1998). Questi, a seguito dei nuovi studi nel campo della demenza frontotemporale, sono stati recentemente rivisitati da Gorno-Tempini et al., nel 2011 e riportati nella **Tabella 5**.

<p>I. Diagnosi clinica di svPPA. Entrambe le seguenti caratteristiche devono essere presenti:</p> <ul style="list-style-type: none">• Difficoltà nel riconoscere gli oggetti, soprattutto se poco familiari• Dislessia o disgrafia di superficie• Preservata capacità di ripetizione della fluenza verbale e delle strutture grammaticali
<p>II. Diagnosi supportata dal neuroimaging. Entrambi i seguenti criteri devono essere presenti:</p> <ul style="list-style-type: none">- Criteri diagnostici per svPPA- Alle neuroimaging uno o più dei seguenti criteri:<ol style="list-style-type: none">1. Atrofia predominante del lobo temporale anteriore alla MRI2. Ipoperfusione o ipometabolismo predominanti nel lobo temporale anteriore valutati con SPECT o PET
<p>III. Diagnosi istopatologica di svPPA. La diagnosi clinica (criterio 1) ed uno tra i criteri 2 e 3 devono essere presenti:</p> <ul style="list-style-type: none">- Criteri diagnostici per svPPA- Evidenza istopatologica di una specifica patologia neurodegenerativa (es. FTLT-tau, FTLT-TDP, AD)- Presenza di una mutazione genetica correlata con FTLT

Tabella 5. Criteri diagnostici per la svPPA (Gorno-Tempini et al., 2011)

Epidemiologia

Le varianti della FTD considerate nel loro insieme rappresentano circa il 15% delle sindromi dementigene di natura degenerativa.

La svPPA rappresenta circa il 25% dei casi di FTD e colpisce uomini e donne in rapporto di 1:1, in un range di età compreso tra 66 e 70 anni (Hodges et al. 2007).

Uno studio di Hodges et al. del 2010 condotto su 100 soggetti affetti da sv-PPA riporta casi in cui i primi sintomi sono comparsi ancora più precocemente, ad un'età di 49-50 anni (Hodges et al., 2010), tuttavia la diagnosi viene effettuata qualche anno dopo l'insorgenza dei primi sintomi.

Nella svPPA la familiarità riveste un peso minore rispetto alle altre varianti; infatti, è stato documentata solamente nell'1% dei casi una familiarità per demenza (Hodges et al., 2007, Goldman et al. 2005).

Clinica

Le linee guida più recenti per la diagnosi di svPPA sono state pubblicate di Gorno-Tempini et al., nel 2011. Queste si focalizzano su due caratteristiche essenziali: la prima è la marcata difficoltà di denominazione, caratterizzata dalla presenza di anomalie e che rimane confinata, nelle fasi iniziali della malattia, alle parole a bassa frequenza d'uso. In questi pazienti troviamo infatti una compromissione della capacità di denominare ciò che viene percepito visivamente e di reperire vocaboli nell'eloquio spontaneo, pur conservando un eloquio fluente. La difficoltà di denominazione porta a sostituire il nome dell'oggetto target con quello di un oggetto più frequente e familiare appartenente alla stessa categoria semantica, spesso utilizzando un termine più generale, ma sempre semanticamente correlato e che viene definito *effetto superordinata*. Con il passare del tempo, anche i termini più generici diventano difficili da rievocare ed il deficit anomico coinvolge progressivamente anche le parole ad alta frequenza d'uso. Per compensare questi deficit, i

pazienti con svPPA tendono a produrre parole *passé-partout* ovvero parole così generiche da perdere qualsiasi connotato semantico (ad esempio “cosa”, “persona” piuttosto che termini specifici) e talvolta tendono ad utilizzare circonlocuzioni (Knibb ad Hodges, 2005). La seconda caratteristica essenziale è il deficit di comprensione delle singole parole: la capacità dei pazienti con svPPA di comprendere i nomi di oggetti o concetti comuni è infatti altamente compromessa (Patterson et al., 2007). Tuttavia, può accadere che i pazienti con svPPA riconoscano il significato di un oggetto senza recuperarne il nome: infatti quando un concetto è parzialmente degradato, l'immagine o l'oggetto stesso possono fornire informazioni aggiuntive rispetto alla singola parola e consentirne così il riconoscimento. Pertanto, caratteristiche visive peculiari dal punto di vista semantico come la presenza di occhi, orecchie e zampe potrebbero suggerire ad esempio che un gatto è un animale piuttosto che un capo di abbigliamento o un mezzo di trasporto, mentre il singolo termine “cane” non riesce a fornire suggerimenti. La fonologia, la sintassi, la lettura, il ritmo e la prosodia dell'eloquio in genere risultano conservati, così come la memoria di lavoro, la memoria episodica, la memoria autobiografica e l'abilità visuoperceptive e visuospatiali.

L'eloquio diventa in maniera graduale sempre più vuoto, i significati delle singole parole e concetti si affievoliscono fino a scomparire quasi totalmente.

Come già accennato spesso nelle fasi più avanzate di malattia, si sviluppa anche una sindrome comportamentale sovrapponibile a quella descritta nella bvFTD.

Ulteriori studi in letteratura lasciano ipotizzare che la compromissione semantica possa estendersi, con la progressione del processo di neurodegenerazione, ai diversi domini sensoriali, compromettendo la capacità di riconoscimento dei singoli concetti (Snowden et al., 1994; Bozeat et al, 2003) anche in termini di volti (Snowden et al., 2004; Josephs et al., 2008; Luzzi et al., 2017), voci (Luzzi et al, 2017), suoni ambientali non verbali (Bozeat et

al., 2003; Goll et al., 2010), odori (Luzzi et al., 2007) e stimoli tattili (Piwnica-Worms et al. 2010, Omar, et al. 2013).

1.4 IL LINGUAGGIO NELLA DEMENZA SEMANTICA

Il sistema semantico-lessicale

Lo studio sistematico dei vari errori effettuati dai pazienti nel corso degli anni ha contribuito all'elaborazione delle varie teorie sull'organizzazione del sistema semantico-lessicale.

Nel 1885 Lichteim teorizzò un modello interpretativo del linguaggio più complesso di quelli precedentemente descritti da Broca e Wernicke. I modelli precedenti enfatizzavano infatti gli aspetti sensitivi e motori del linguaggio trascurando quelli che oggi definiamo "cognitivi". Il modello di Lichteim a differenza dei precedenti prevedeva un livello superiore di linguaggio in cui vi erano tutte le rappresentazioni concettuali e che era collegato sia con il centro per le rappresentazioni uditive (area di Wernicke), sia con il centro per le rappresentazioni motorie (area di Broca). Per Lichteim le rappresentazioni concettuali erano formate da un'*associazione di immagini*, derivanti da una convergenza in un'area di associazione multimodale in cui venivano elaborate informazioni visive, uditive, sensomotorie e motorie di determinati concetti. Secondo questa teoria, infatti, quando tocchiamo un oggetto, vengono attivate contemporaneamente sia modalità sensoriali che motorie, le quali vengono poi integrate ed elaborate in modo tale da poter riconoscere l'oggetto. Questa teoria prevede, però, che i concetti siano rappresentati in modo diffuso in tutta la corteccia. Dunque, abbandona l'approccio "*localizzazionista*" (che descriveva il disturbo di una funzione linguistica solo sulla base dell'area anatomicamente correlata a quella specifica funzione) delineando un nuovo approccio di tipo "*connessionista*".

Negli ultimi anni con la neurolinguistica contemporanea, è stato possibile osservare il delinearsi di un approccio predominante definibile come "*interazionista*" in senso lato, ovvero caratterizzato dall'interesse per la localizzazione di specifici fenomeni linguistici e

dal riconoscimento del contributo di sistemi cognitivi in particolari aspetti dell'elaborazione linguistica.

Negli ultimi anni il modello di organizzazione del lessico preso in considerazione è quello proposto da Caramazza 1988 (Caramazza 1988). Per quanto riguarda le modalità con le quali avviene l'elaborazione della parola, in tutti i modelli di organizzazione del lessico proposti da Caramazza, 1988 e Caramazza, 1997, c'è attuale accordo in letteratura nel sostenere che l'elaborazione della parola avviene in stadi distinti di elaborazione e che l'attivazione di questi stadi procede secondo un ordine spazio-temporale sequenziale in cui ogni singolo modulo deve completare l'operazione affinché la parola possa essere elaborata dallo stadio successivo.

In questo modello viene identificato il sistema semantico in senso stretto, come la componente centrale dove sono contenute informazioni relative ai significati delle singole parole, ed una rappresentazione lessicale di tale sistema, costituito da due componenti lessicali di input (lessico fonologico di input e lessico ortografico di input) e due componenti di output (lessico fonologico di output e lessico ortografico di output), relative alle due modalità di rappresentazione dello stimolo (rispettivamente fonologica ed ortografica) (figura 1).

Per quanto riguarda il livello semantico, secondo Caramazza e Hills (1991), l'organizzazione interna avviene sulla base di categorie concettuali: ovvero ogni concetto è rappresentato da un insieme di tratti condivisi da concetti appartenenti alla stessa categoria semantica e, in quantità minori, da concetti che appartengono ad altre categorie. In particolare, si parla di campi e tratti semantici: per campo semantico si intende un insieme di lemmi che afferiscono alla stessa area di significati. Questi lemmi, tutti della stessa classe, hanno in comune una parte di significato (tratto semantico) ed appartengono quindi allo stesso campo semantico. Nel livello di rappresentazione lessicale, i lessici di input sono coinvolti nei processi di comprensione verbale mentre i lessici di output in quelli di

produzione. In particolare, nel lessico fonologico di input sono contenute le informazioni sulla rappresentazione fonologica delle parole (attiva durante il processo di comprensione delle parole), nel lessico ortografico di input sono contenute le informazioni sulla rappresentazione ortografica delle parole (necessarie per riconoscere, durante il processo di lettura la sequenza di lettere).

Nel lessico fonologico di output invece sono rappresentate le informazioni relative alla sequenza dei fonemi e alla posizione degli accenti e, nel lessico ortografico di output le informazioni sulla sequenza di grafemi della parola (Caramazza, 1988). All'interno di ciascuna ambito lessicale poi, le diverse rappresentazioni lessicali sono organizzati in classi grammaticali (nomi, verbi, aggettivi) suddivise trasversalmente per frequenza d'uso: le parole ad alta frequenza d'uso hanno una soglia più bassa di quelle a bassa frequenza e dato che richiedono un livello di attivazione minore sono reperite più facilmente.

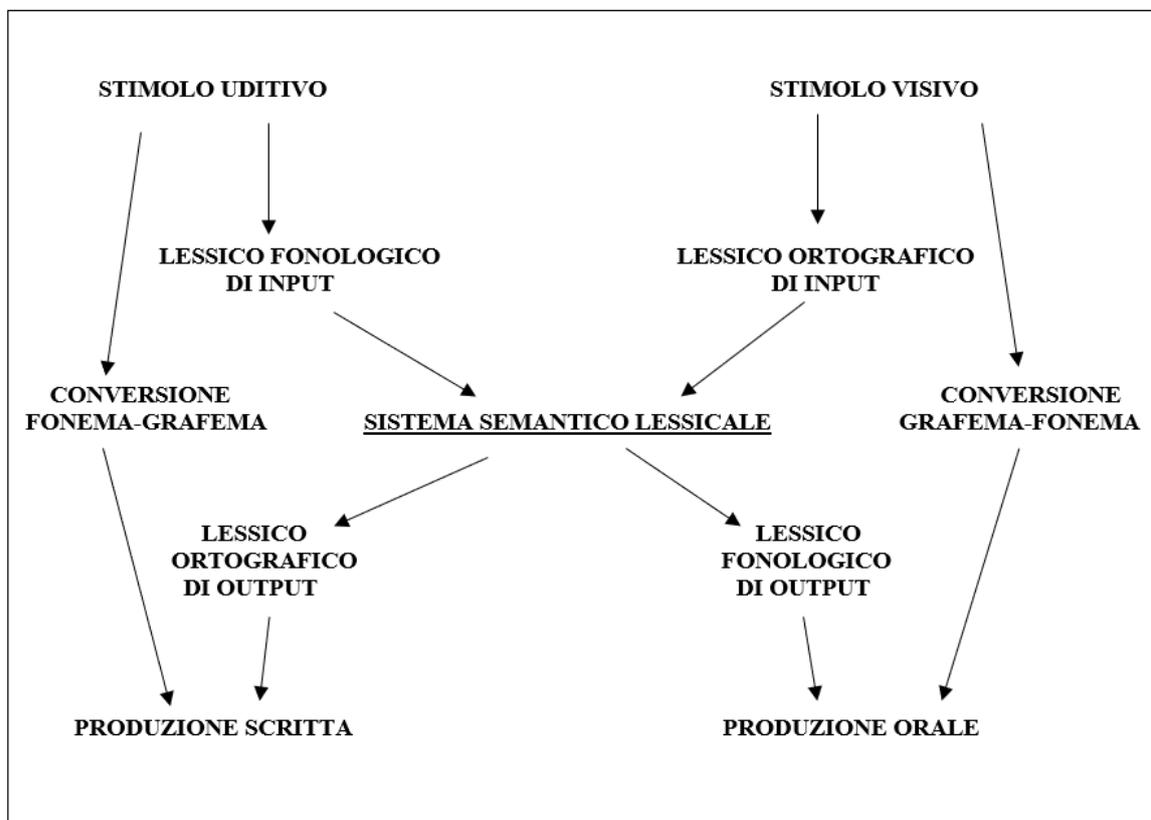


Figura 1. Organizzazione del sistema semantico-lessicale secondo Caramazza et al. 1988.

I disturbi di linguaggio nella svPPA

I disturbi del linguaggio nei pazienti affetti da svPPA sono attribuibili ad una degenerazione del sistema semantico-lessicale. La rappresentazione semantica della parola da reperire può essere più o meno danneggiata e questo determina una difficoltà nel distinguere stimoli che condividono tratti semantici (ad esempio, il gatto è un animale, domestico, a quattro zampe, che miagola mentre il cane è un animale, domestico a quattro zampe, che abbaia). Se alcuni dei tratti differenziali dei due stimoli non vengono attivati (per esempio miagolare rispetto all'abbaiare), questi non saranno più distinguibili determinando errori semantici sia nelle prove di comprensione che in quelle di denominazione (per esempio, di fronte alla figura del gatto il paziente produce la parola "cane"). Pertanto, una tale compromissione porta alla presenza di frequenti anomalie, cioè all'incapacità da parte del soggetto di reperire una determinata parola target con pause nel discorso e circonlocuzioni, in cui il soggetto pur non essendo in grado di evocare correttamente le parole, attiva il significato della parola corrispondente mediante un giro di parole. Come precedentemente affermato, l'eloquio dei pazienti è caratterizzato anche dall'uso delle cosiddette parole *passé-partout*, cioè parole di significato generico non appartenenti ad alcuna categoria semantica (esempio "quello", "questo", "cosa").

La conoscenza semantica

Come precedentemente affermato, Tulving et al., 1972 fu il primo a parlare di "memoria semantica", distinguendola da quella episodica. Mentre la prima è composta da significati, da simboli e dalle relazioni che si creano tra loro, la seconda è un sistema in grado di immagazzinare informazioni inerenti eventi ed esperienze personali con una precisa connotazione spaziale e temporale. La distinzione tra memoria semantica ed episodica non può, quindi, considerarsi assoluta: episodi rilevanti possono anche assumere una connotazione "semantica", così come alcune nozioni di tipo semantico possono venire

meglio rievocate se si ricostruisce il contesto spazio-temporale in cui sono state apprese (Mazzucchi 2016).

Tulving descrisse la memoria semantica come una memoria fondamentale per il linguaggio. Egli, infatti, affermava che "La memoria semantica può essere considerata come un lessico mentale che organizza le conoscenze che una persona possiede circa le parole e gli altri stimoli verbali, i loro significati e referenti, le relazioni esistenti tra essi, le formule e gli algoritmi relativi alla manipolazione di questi simboli, concetti e relazioni [...]. La memoria semantica non registra le proprietà percettibili degli stimoli, ma piuttosto i loro referenti cognitivi" (Tulving 1972).

Ad oggi non è stata ancora delineata con certezza la precisa localizzazione della memoria semantica a livello neuro-anatomico (Vargha Khadem F. et al., 1997). L'ipotesi più accreditata è quella secondo la quale la conoscenza semantica non ha una localizzazione ben precisa, ma è sottesa da network cerebrali variamente distribuiti a livello corticale; le informazioni unimodali distribuite nelle varie aree cerebrali convergerebbero a dare una rappresentazione completa, multimodale in corrispondenza dei lobi temporali. A supporto di quanto appena affermato, nei pazienti affetti da svPPA queste aree sono quelle maggiormente interessate dal processo di degenerazione cerebrale. Una revisione di circa 120 studi di neuroimaging funzionale ha deposto per una localizzazione del sistema semantico in un network comprendente sette aree principali: lobo parietale infero-posteriore, giro temporale medio, giro fusiforme e paraippocampale, corteccia prefrontale dorso-mediale e ventro-mediale, giro frontale inferiore, giro cingolato posteriore (Binder J. R. 2009).

Molti studi hanno dimostrato che la compromissione della memoria semantica non è quasi mai omogenea, non tutte le categorie semantiche risultano infatti ugualmente compromesse. Per esempio, tra concetti animati e inanimati, si osserva un compromissione maggiore nella categoria dei viventi (Shallice e Warrington, 1988), e tra concetti concreti e

astratti, sono riportate prestazioni migliori per i termini astratti. Più nello specifico, in uno studio di Pulvermuller et al. del 2010, si osserva come sia più compromessa la categoria di parole relative al colore degli oggetti, rispetto alla categoria di parole che ne descrivono la forma. Nella categoria di parole che descrivono azioni, invece, sembrano maggiormente compromesse le parole relative ad azioni compiute sul viso (esempio: sorridere, baciare), rispetto alle parole relative ad azioni compiute con le braccia. Nel tentativo di fornire una spiegazione a questi risultati, è stato ipotizzato che la compromissione di una determinata categoria di parole piuttosto che di un'altra dipenda da quanto esse siano rappresentate a livello della conoscenza semantica, ovvero dalla *familiarità* e dall'*effetto frequenza* (Pulvermuller et al. 2010).

La valutazione del sistema semantico-lessicale

Numerosi autori affermano che per parlare di disturbo semantico è necessaria la contemporanea presenza di disturbi della comprensione di singole parole e disturbi della produzione lessicale come anomie e parafasie semantiche. Secondo questi, infatti, solo in presenza di entrambi i deficit possiamo parlare di un disturbo di organizzazione centrale del sistema semantico-lessicale. Nella compromissione del sistema semantico-lessicale, infatti, la rappresentazione semantica della parola risulta danneggiata in modo tale da non poter distinguere stimoli che condividono tratti semantici simili; questo determina inevitabilmente la presenza di errori semantici sia in comprensione che in produzione verbale (Mazzucchi et al., Marangolo et al., 2012).

La valutazione della compromissione del sistema semantico-lessicale deve essere non soltanto qualitativa ma anche quantitativa, risulta pertanto fondamentale che il colloquio con il paziente e con il caregiver sia seguito da una valutazione neuropsicologica adeguata al fine di verificare e delineare la presenza di un disturbo a livello del sistema semantico-lessicale.

Tra i disturbi della produzione riscontrabili alla valutazione neuropsicologica nei pazienti affetti da svPPA troviamo le anomalie nel compito di denominazione (sia su stimolo visivo che su descrizione verbale), oppure nel reperimento di vocaboli nell'eloquio spontaneo alle quali il paziente può sopperire tramite circonlocuzioni, o sostituzioni della parola target con un'altra parola correlata da punto di vista fonemico (parafasie fonemiche) o semantico (parafasie semantiche). Talvolta, nelle fasi più avanzate della malattia, la frequenza elevata di parafasie semantiche può rendere il linguaggio sempre meno comprensibile, determinando il cosiddetto *gergo semantico*. Più nel dettaglio, nell'ambito delle parafasie semantiche, tenendo conto dell'organizzazione gerarchica del sistema semantico-lessicale, si possono identificare sostituzioni delle parole con sovraordinate (“animale” per “gatto”), con coordinate (“cane” per “gatto”) o, più raramente con una subordinata (“vitello” per “mucca”) (Ladavas et Berti, 2014).

Per questo motivo, la valutazione neuropsicologica prevede l'utilizzo di prove di denominazione e comprensione con gli distrattori semantici così da poter analizzare gli errori compiuti nelle diverse modalità linguistiche e fornire informazioni importanti per l'impostazione dell'intervento riabilitativo. Nel caso della svPPA, in cui vi è una compromissione semantica sia nei domini verbali che non verbali, tra i migliori test standardizzati in grado di approfondire il disturbo, troviamo *la Batteria semantica Laiacona et al. 2003*, ed il *test Piramidi e Palme (validazione italiana di Gamboz et al., 2009)*, i quali verranno approfonditi più nel dettaglio nel relativo capitolo.

Approcci riabilitativi

La letteratura scientifica presente ad oggi sulla riabilitazione del sistema semantico risulta scarsa e i pochi casi che vengono descritti sono estremamente eterogenei tra loro (Raymer e Rothi, 2001): tutti, infatti, si caratterizzano da una prima fase in cui viene prevista una

riabilitazione delle diverse aree semantiche e solo successivamente, un trattamento mirato ai singoli tratti semantici.

In primo luogo, vista l'organizzazione categoriale del sistema semantico, va verificato se esista una differenza significativa nell'elaborazione di stimoli appartenenti alle varie categorie, in prove sia di comprensione che di produzione: la presenza di errori semantici nelle due prove confermerebbe infatti una compromissione a livello semantico.

Le modalità di intervento per il singolo paziente devono tener conto del grado e del tipo di compromissione della conoscenza semantica. Qualora nei test neuropsicologico somministrato fosse presente una dissociazione nell'elaborazione delle diverse categorie di stimoli, il trattamento sarà indirizzato verso le classi più compromesse. La modalità con cui l'informazione esterna viene codificata nel sistema semantico si basa su un codice concettuale piuttosto che prettamente visivo; pertanto, è possibile usare materiale sia verbale che figurativo. Contrariamente alle parole, infatti, le figure veicolano un significato in quanto permettono di visualizzare le caratteristiche strutturali dello stimolo e quindi di attivare informazioni semantiche che possono risultare utili per rinforzare il concetto. La riabilitazione può iniziare anche utilizzando degli oggetti che presentano rispetto alle figure il vantaggio di poter essere manipolati e quindi permettono uno scambio più interattivo tra terapeuta e paziente ed il coinvolgimento di più modalità sensoriali con le quali riapprendere più attributi semantici inoltre lavorare con gli oggetti appartenenti alla stessa categoria permette di sottolineare più facilmente le differenze tra un oggetto e l'altro e definire meglio le caratteristiche di ogni singolo oggetto. Si può chiedere al paziente di mostrare l'uso di un oggetto passando ad un compito più difficile non appena il paziente mostra di aver correttamente eseguito quanto richiesto. Nei casi in cui il danno del sistema semantico non è estremamente avanzato ed il paziente è in grado di comprendere dei semplici messaggi linguistici, lavorando sempre su concetti singoli, è possibile interrogare il paziente con semplici domande riguardanti i singoli tratti di una categoria semantica. Ad

esempio, data la figura di un bicchiere, gli si chiede se serve per bere, se ha un manico, se si usa a tavola e così via. Inoltre, se il paziente ha ancora una produzione verbale adeguata, si può tentare di spiegare analogie e differenze fra i diversi concetti appartenenti alla stessa categoria semantica. Nel caso in cui il paziente presenti una scarsa produzione verbale è preferibile invece porre domande chiuse, dove la risposta è limitata alla modalità affermativa o negativa.

Schematizzando gli approcci riabilitativi, possono essere distinti in esercizi per i campi semantici ed esercizi per i tratti semantici spiegati di seguito in dettaglio. Per quanto riguarda i vari esercizi è possibile utilizzare come stimoli sia figure che veri e propri oggetti.

1. Esercizi per i campi semantici

- **Esercizi di classificazione:** vengono presentati al soggetto diversi stimoli relativi a differenti categorie semantiche e si chiede di individuare tutti gli stimoli appartenenti ad una data categoria (per esempio: animali, frutta, verdura). Va lasciato al soggetto il tempo necessario per riflettere ed osservare tutti gli stimoli, ripetendo l'esercizio per più sequenze di stimoli.
- **Esercizi di classificazione semplice:** si ripropongono gli stimoli che il soggetto ha precedentemente individuato come appartenente ad una determinata categoria, chiedendo di dividerli in altre due sottocategorie. Per esempio, se nel primo esercizio il soggetto era riuscito ad individuare la categoria "animali", ora gli si chiede di dividere gli animali distinguendo quelli che volano da quelli che non lo fanno.
- **Esercizi di classificazione complessa:** in questo tipo di esercizio si riprendono le due sottocategorie individuate dal soggetto e per ciascuna si richiede un'ulteriore distinzione sulla base di altri attributi semantici. Per esempio, tra gli animali che non volano si chiede di identificare quelli che sono felini.

- **Esercizi di ordinamento di figure:** si presentano al soggetto stimoli semanticamente non correlati per cui si cerca di recuperare il concetto di grandezza. Si richiede di ordinare le figure dallo stimolo più piccolo al più grande. In questo esercizio, non possono essere utilizzati come stimoli oggetti ma solo immagini.
- **Esercizi di scelta per criterio:** si presentano al soggetto una serie di stimoli differenti e questa volta è lui stesso a doverne individuare una categoria che accomuni due o più di loro. Ad esempio: una forchetta, una spugna, una tazza, una cravatta e un pettine. In questo caso, un possibile criterio potrebbe essere gli oggetti con i “denti” (ovvero forchette pettine).
- **Esercizi di scelta per esclusione:** vengono presentate una serie di stimoli appartenenti tutti alla stessa categoria semantica tranne uno. Il soggetto deve individuare l'elemento semanticamente non correlato. La prima volta che si svolge l'esercizio l'elemento estraneo differirà di gran lunga da quella categoria, poi sarà via via più simile al fine di aumentare la difficoltà del compito. Ad esempio: escludere l'elemento estraneo tra forchetta, coccodrillo, farfalla, cammello, orso.

2. Esercizi per i tratti semantici

Al fine di lavorare sui singoli tratti semantici compromessi è molto utile servirsi di oggetti concreti, così che il soggetto possa impiegare tutti i canali sensoriali. Si utilizza un oggetto alla volta e si procede attraverso cinque step progressivi:

- **Step 1:** l'oggetto viene consegnato in mano al soggetto e gli si chiede di usarlo, mostrandone una pantomima (ad esempio, con una penna deve fare finta di scrivere).
- **Step 2:** si chiede al soggetto di utilizzare l'oggetto senza tenerlo in mano, senza lo stimolo tattile egli potrebbe mostrare delle difficoltà non evidenziate dal

precedente step (ad esempio, utilizzare la penna per pettinare i capelli, invece che sul foglio).

- **Step 3:** viene consegnato in mano al soggetto l'oggetto target e gli viene chiesto di disegnarlo.
- **Step 4:** si chiede al soggetto di ridisegnare l'oggetto senza vederlo, ovvero non più come copia ma come rievocazione. Risulta fondamentale analizzare il disegno del soggetto in quanto fornisce informazioni rilevanti sulla rappresentazione mentale che ha dell'oggetto. Se disegnasse una forchetta senza i denti ciò significherebbe che potrebbe non essere in grado di differenziarla da un cucchiaio oppure se disegnasse un animale senza ali potrebbe non essere in grado di collocarlo nella categoria volatili.
- **Step 5:** quando la rappresentazione mentale dell'oggetto presentato al soggetto si ritiene ben consolidata si può presentare l'oggetto successivo, appartenente alla stessa categoria semantica del precedente.

Nei soggetti afasici la riabilitazione dei disturbi semantici è molto frequente, non è lo stesso per i soggetti affetti da svPPA, per i quali la letteratura sugli interventi riabilitativi ad oggi è molto scarsa. In uno studio di Sharon A. del 2015, viene riportato come i pazienti con svPPA possano migliorare la loro capacità di denominazione attraverso un intervento cognitivo così strutturato: due mesi di addestramento sulla denominazione di un certo numero di parole, seguiti dai sei mesi di monitoraggio, i primi due senza nessun tipo di esercizio, seguiti da quattro mesi in cui vengono forniti esercizi strutturati. In tutti i pazienti appariva migliorata la capacità di denominazione dopo l'intervento, ma dopo due mesi dalla fine del trattamento il declino della performance risultava significativo. Questo supportava l'ipotesi secondo cui è possibile un re-apprendimento di concetti nei pazienti affetti da svPPA. Non esistono attualmente studi volti a stabilire l'efficacia a lungo termine ed il potenziale beneficio di cicli di trattamento seriati.

CAPITOLO 2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

La demenza semantica è una patologia con conseguenze fortemente invalidanti: la compromissione del sistema semantico lessicale che la caratterizza, limita la vita personale, sociale-relazionale e lavorativa della persona. La mancanza ad oggi di farmaci in grado di arrestare l'inesorabile evoluzioni di tale patologia porta inevitabilmente un senso di frustrazione nei pazienti ed impotenza nei caregiver e familiari nonché negli operatori sanitari che si trovano ad assistere la persona.

Lo studio in questione si pone due obiettivi fondamentali: il primo è quello di valutare il funzionamento del sistema semantico-lessicale interessato da un processo neurodegenerativo, in particolare durante l'apprendimento di nuovi concetti, cercando di mimare a livello sperimentale quello che accade nella realtà durante la fase di apprendimento dei concetti (che si osserva prevalentemente nell'età infantile) in un sistema semantico-lessicale non interessato da un processo degenerativo durante la fase di apprendimento di nuovi concetti, al fine di comprendere se risulti ancora possibile l'associazione *de novo* tra concetti o porzioni di concetti all'interno di tale sistema. Per questo motivo gli items scelti per il seguente trattamento riabilitativo sono rappresentati dai *neologismi*, ovvero parole prive di significato nella lingua italiana, e che non implicano dunque il coinvolgimento del sistema semantico-lessicale in compiti di denominazione, comprensione, lettura e scrittura e che ci permettono di andare ad indagare il processo di apprendimento di nuovi concetti anche in quei soggetti in cui il sistema semantico-lessicale risulta compromesso.

Il secondo obiettivo che questo studio si pone è di andare a valutare l'*interplay*, ovvero la relazione tra memoria semantica e memoria episodica durante il processo di apprendimento di nuovi concetti ed indagare così *quanto, come e se* la memoria episodica intervenga nel generare l'informazione semantica. Questi due obiettivi principali sono stati indagati attraverso l'applicazione del trattamento riabilitativo in questione ad un soggetto

affetto da demenza semantica e a due soggetti che presentano un quadro cognitivo sano, in modo tale da poter confrontare il processo cognitivo di apprendimento in condizioni fisiologiche ed in condizioni patologiche di demenza semantica.

CAPITOLO 3. MATERIALI E METODI

Campione in studio

Per il trattamento riabilitativo sperimentale è stato selezionato un paziente affetto da svPPA, diagnosticata mediante criteri diagnostici correntemente in uso (Gorno-Tempini et al., 2011). È stato inoltre selezionato un gruppo di controllo formato da due soggetti sani che hanno effettuato il medesimo trattamento riabilitativo.

Il soggetto affetto da svPPA è stato sottoposto ad una valutazione neurologica corredata di un'accurata raccolta anamnestica, ad uno studio di neuroimaging strumentale (RM encefalo) e ad esami laboratoristici (quali ad esempio lue screening e funzionalità tiroidea, dosaggio di vitamine del gruppo B, omocisteina) volte ad escludere cause secondarie di deterioramento cognitivo. Inoltre, il paziente è stato sottoposto ad uno studio di neuroimaging funzionale (PET cerebrale con FDG) che ha confermato la diagnosi di demenza semantica.

Nel gruppo di controllo sono stati inclusi due soggetti cognitivamente e neurologicamente normali. Sono stati esclusi da questo gruppo i soggetti con familiarità per deterioramento cognitivo, con storie di esposizione a sostanze tossiche o storie di abuso (in accordo con i criteri definiti dal DSM V), ed in assenza di trattamento farmacologico potenzialmente in grado di compromettere le prestazioni cognitive, o che presentino qualsiasi patologia neurologica (inclusi traumi cranici, epilessie primarie o secondarie, idrocefalo, patologie infettivo-infiammatorie e neoplastiche del Sistema Nervoso Centrale e comorbidità in grado di determinare una compromissione cognitiva).

Inoltre, è stata indagata la conoscenza semantica del paziente affetto da svPPA tramite la somministrazione della Batteria Laiacona (Laiacona et al., 1994).

Valutazione neuropsicologica

Come precedentemente affermato, la valutazione della compromissione del sistema semantico-lessicale deve essere non soltanto qualitativa ma anche quantitativa, risulta pertanto fondamentale che il colloquio con il paziente e con il caregiver sia seguito da una valutazione neuropsicologica adeguata. Pertanto, il soggetto affetto da svPPA è stato sottoposto ad un'accurata indagine neuropsicologica quali-quantitativa volta ad esplorare i vari domini cognitivi, attraverso una batteria neuropsicologica completa ed un test specifico volto ad indagare la conoscenza semantica. Inoltre, sono state somministrate delle scale standardizzate al fine di valutare l'autonomia funzionale.

Dal punto di vista qualitativo, durante il colloquio informale e l'esecuzione delle prove non sono state evidenziate alterazioni comportamentali, ad eccezione di lieve fatuità.

Per quanto riguarda la performance ottenuta alla valutazione neuropsicologica, di seguito vengono elencati con i vari test somministrati con i relativi punteggi (**Tabella 1**):

Test somministrati:	Punteggio Grezzo	Punteggio Equivalente
MiniMental State Examination (MMSE):	28	
- Orientamento (range: 0-10):	10	
- Subtest di registrazione (range:0-3):	3	
- Subtest di attenzione e calcolo (range 0-5):	5	
- Subtest di richiamo (range: 0-3):	1	
- Subtest di linguaggio (range: 0-8):	8	
- Subtest di copia (range: 0-1):	1	
CAPACITÀ LOGICO-DEDUTTIVE:		
Matrici Progressive Colorate di Raven	22	2
ATTENZIONE E CAPACITÀ ESECUTIVE:		

Luria Motor Sequence: nella norma	49/50	
MEMORIA:		
Memoria immediata:		
- Rievocazione della figura complessa di B. di Rey	16	1
Memoria a lungo termine:		
- Rievocazione della figura complessa di B. di Rey	18	1
ABILITÀ VISUOSPAZIALI:		
- Copia della figura complessa B di Rey	30	2
PRASSIE:		
- Prassia Ideomotoria (mano dominante):	20	4
- Prassia Ideomotoria (mano non dominante):	20	4
LINGUAGGIO:		
- Denominazione : alterata,	23/40	
- Comprensione: alterata, P.G.:	34/40	
- Lettura: nella norma, P.G.:	40/40	
GNOSIE:		
- Test delle figure sovrapposte di L.G.: alterata (per anomie, non errori visuoperceptivi).	4/8	
- Riconoscimento di volti famosi: frequenti anomie e sfumato disturbo di riconoscimento.	16/20	

AUTONOMIA FUNZIONALE:		
- Autonomia nelle attività della vita quotidiana (ADL):	6/6	
- Autonomia nelle attività strumentali della vita quotidiana (IADL):	5/5	
CONOSCENZA SEMANTICA: Batteria di Laiacona (Laiacona et al. 1994)		
- Denominazione di oggetti:	18/80	
- Comprensione verbale:	140/160	
a. Inter-categoria:	78/80	
b. Intra-categoria:	62/80	
- Questionario sulla conoscenza semantica:	355/480	

Tabella 1. Performance del soggetto affetto da svPPA alla valutazione neuropsicologica.

Legenda: per i test standardizzati e tarati sulla popolazione italiana si riporta il punteggio equivalente (P.E.) il cui range è compreso tra 0 e 4 (0=alterato, 1=borderline, 2-4=nella norma). Per i test di cui non si dispone dei della conversione in P.E. si è adottata una classificazione qualitativa analoga alla precedente in base a valori di riferimento del laboratorio o di eventuali cut-off di presenti in letteratura.

In conclusione, l'esame neuropsicologico ha mostrato una compromissione del livello semantico-lessicale del discorso (anomie con effetto superordinata, parafasie semantiche, circonlocuzioni associate a difficoltà di comprensione di singole parole), lieve prosopagnosia di tipo associativo. Tuttavia, disturbi cognitivi non determinano una compromissione dell'autonomia funzionale.

Strumenti di valutazione del sistema semantico-lessicale

Nel caso della demenza semantica, in cui vi è una compromissione sia nei domini semantici verbali che non verbali, la valutazione neuropsicologica dei disturbi del sistema semantico-lessicale prevede l'utilizzo di prove di denominazione e comprensione con distrattori semantici così da poter analizzare gli errori compiuti nelle diverse modalità linguistiche e fornire informazioni importanti per l'impostazione dell'intervento riabilitativo.

Tra i migliori test standardizzati in grado di approfondire il disturbo, troviamo la *Batteria semantica Laiacona et al. 2003*, ed il test *Piramidi e Palme (validazione italiana di Gamboz et al., 2009)*. Il primo va ad analizzare sia i campi che i tratti semantici, mentre il secondo solo i campi semantici.

La *batteria semantica di Laiacona* (Laiacona et al., 1993) è un test neuropsicologico che permette di indagare le differenze nell'elaborazione di stimoli appartenenti a categorie semantiche diverse. Il test permette di approfondire i tratti distintivi all'interno dei concetti appartenenti a categorie semantiche diverse tramite domande a risposta multipla. Essa comprende 80 stimoli organizzati in sei categorie, di cui tre appartenenti ad "oggetti inanimati" (come utensili, mobili, mezzi di trasporto, parti del corpo e strumenti musicali) e altre tre appartenenti alla categoria "oggetti animati" (animali, frutta e vegetali). Per ogni categoria sono presenti 10 figure diverse (Laiacona et al, 1993).

Il test si compone di diverse prove, volte ciascuna ad esplorare un particolare aspetto semantico-lessicale:

1. **Denominazione di oggetti**: viene chiesto al soggetto di denominare le 80 figure che vengono presentate visivamente mediante un disegno. (Figura 1)

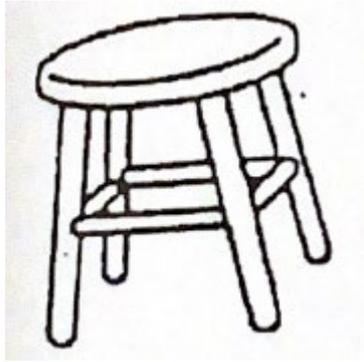


Figura 1. Denominazione di oggetti (target: “sgabello”)

2. **Comprensione verbale inter-categorie:** vengono presentati al soggetto 80 fogli, ciascuno con 5 figure appartenenti ognuna ad una diversa categoria semantica. Il soggetto deve indicare la figura corrispondente al target letto dall'esaminatore. (Figura 4)



Figura 2. Comprensione verbale intra-categorie (target: “sgabello”)

3. **Comprensione verbale intra-categorie:** la prova si svolge con le stesse modalità delle precedenti. In questo caso le 5 figure presenti in ciascun foglio appartengono tutte alla stessa categoria semantica (figura 3).

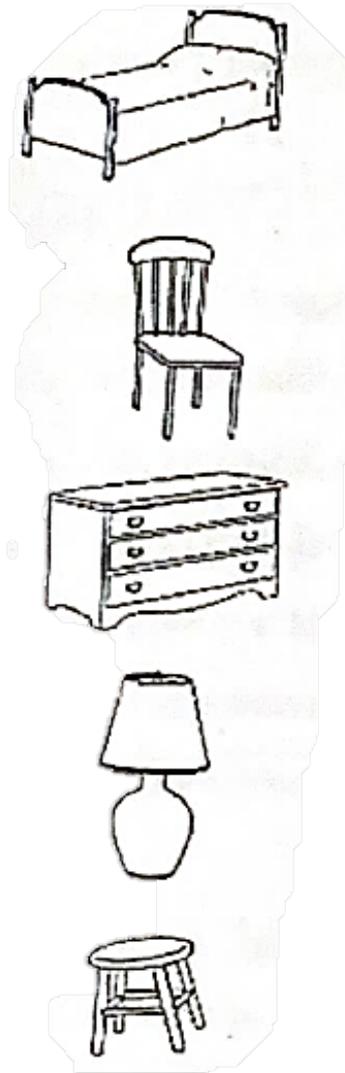


Figura 3. Comprensione verbale intra-categoria (target: “sgabello”)

4. **Questionario sulla conoscenza semantica**: in questa prova vengono mostrate le immagini relative agli 80 stimoli e viene chiesto al soggetto di rispondere per ognuna a sei domande, dalla più generica alla più specifica sulla conoscenza dei tratti semantici distintivi dei singoli item. Per ogni domanda vengono fornite al paziente tre opzioni di risposta tra le quali scegliere (Figura 4).

SGABELLO:

- È un vegetale, un oggetto, o un animale?
- È un utensile, una pietra preziosa o un mobile?

- Ha i cassetti, i braccioli o le gambe?
- È più grande di una scrivania?
- Serve per dormire, per sedersi o per illuminare?
- Si appende al soffitto, si appoggia al pavimento o si attacca alle pareti?

Figura 4. Questionario sulla conoscenza semantica (target: “sgabello”).

5. **Test di fluenza verbale per categorie:** in questa prova viene richiesto al soggetto di nominare, in un minuto, il maggior numero di concetti appartenenti ad una determinata categoria semantica. La medesima richiesta viene fatta per tutte otto le categorie indagate dalla batteria. In questo modo è possibile valutare il patrimonio lessicale del paziente e la capacità di accesso lessicale per *cue* semantico.

Per quanto riguarda il **test di Piramidi e Palme**, questo comprende due set di 30 stimoli ciascuno, presentati in forma scritta nella versione verbale e sotto forma di immagini nella forma visiva. Nella versione visiva, le parole sono sostituite con le relative immagini ed il soggetto deve associare l'immagine stimolo a quella target semanticamente correlata (figura 5). Nella versione verbale, invece, il soggetto deve associare correttamente una parola stimolo a quella target semanticamente correlata, tra le quattro opzioni che vengono fornite (figura 6) (Howard D. e Patterson K., 1992).

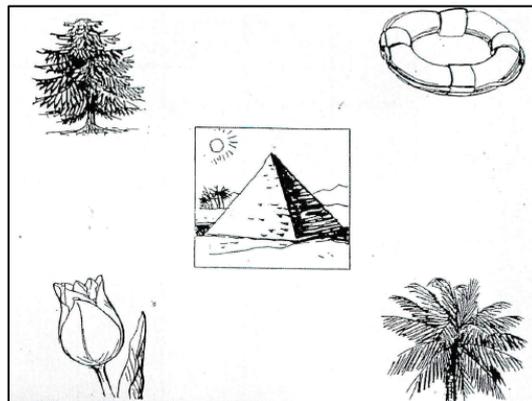


Figura 5. Esempio item della versione figurata del test Piramidi e Palme. L'immagine-stimolo è la Piramide ed il paziente deve collegare a quella target semanticamente correlata (la palma).

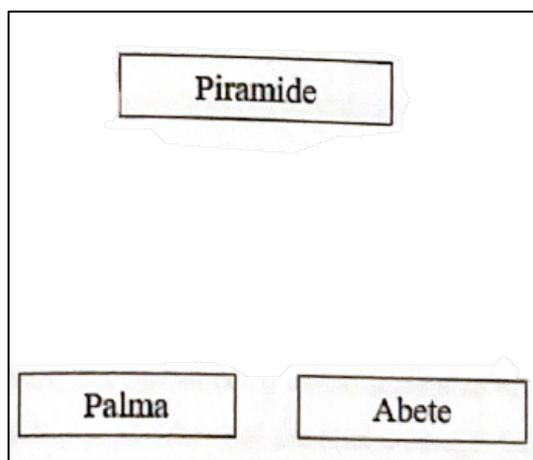


Figura 6. Versione verbale della figura precedente, test Piramidi e Palme. Il paziente deve collegare alla parola target quella semanticamente correlata.

Trattamento riabilitativo

Razionale dello studio

Il trattamento riabilitativo in questione è volto all'apprendimento di neologismi, ovvero di parole prive di significato nella lingua italiana, ciascuna delle quali viene associata ad un'immagine la quale, così come i neologismi stessi, è stata creata e non rappresenta né un concetto reale, né una figura geometrica.

In particolare, le immagini relative ai diversi neologismi sono state suddivise in quattro gruppi, ciascuno caratterizzato da un colore: rosso, giallo, verde e azzurro. Ogni gruppo è costituito da cinque immagini rappresentanti cinque neologismi, Per un totale di venti immagini e venti relativi neologismi. Le coppie neologismo-immagine sono rappresentate nella **Figura 6**.

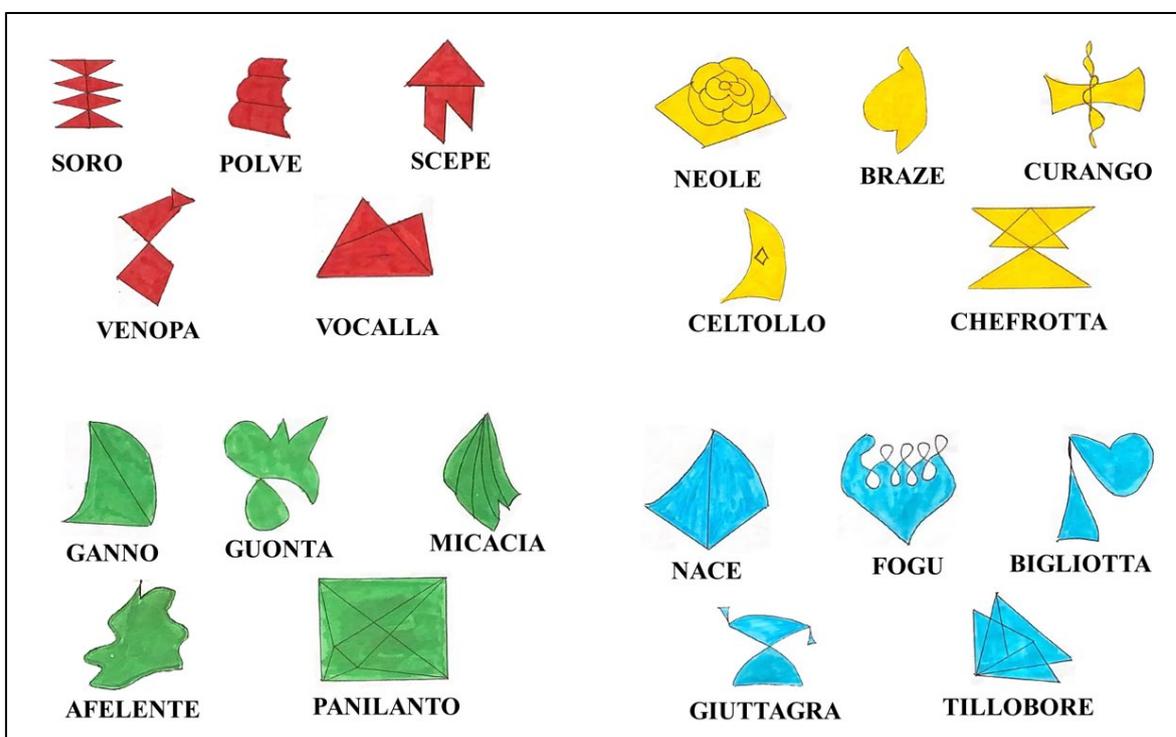


Figura 6. Neologismi (nomi e relative immagini)

Ogni neologismo è stato creato dall'anagramma di parole reali, in particolare da nomi di animali, capi di abbigliamento ed utensili da cucina, come mostrato in dettaglio nella **Tabella 6.**

CONCETTO REALE	NEOLOGISMO
ELEFANTE	AFELENTE
CAVALLO	VOCALLA
PAVONE	VENOPA
ORSO	SORO
GUFO	FOGU
BOTTIGLIA	BIGLIOTTA
GUANTO	GUONTA
GRATTUGGIA	GIUTTAGRA
CAMICIA	MICACIA
PANTALONE	PANILANTO
GONNA	GANNO
CANE	NACE
BOLLITORE	TILLOBORE
VOLPE	POLVE
PESCE	SCEPE
LEONE	NEOLE
CANGURO	CURANGO
ZEBRA	BRAZE
FORCHETTA	CHEFROTTA
COLTELLO	CELTOLLO

Tabella 6. Parole dal cui anagramma sono stati derivati i venti neologismi

Disegno dello studio

Il trattamento riabilitativo, somministrato al soggetto affetto da svPPA ed al gruppo di controllo, è stato articolato in 12 sedute della durata di 45 minuti ciascuna, eseguite a cadenza settimanale. Nello specifico, il trattamento riabilitativo è stato eseguito secondo le modalità di seguito riportate:

- Nella prima seduta, al fine di facilitare l'apprendimento, è stato chiesto ai soggetti di copiare ciascuna figura e il relativo neologismo su un foglio (figura 7). Dopo aver copiato le 20 immagini con i nomi, questi sono stati coperti ed è stato chiesto ai pazienti di rievocare i neologismi precedentemente copiati. In seguito, sono state analizzate le caratteristiche di ogni singola immagine, per esempio la forma, le dimensioni, gli elementi distintivi dalle altre figure e sono state memorizzate tramite la copia, la rievocazione immediata e differita (dopo circa 30 minuti). Alla fine della seduta sono state nuovamente presentate, una di seguito all'altra, le venti immagini chiedendo di rievocare per ciascuna nuovamente il neologismo corrispondente.

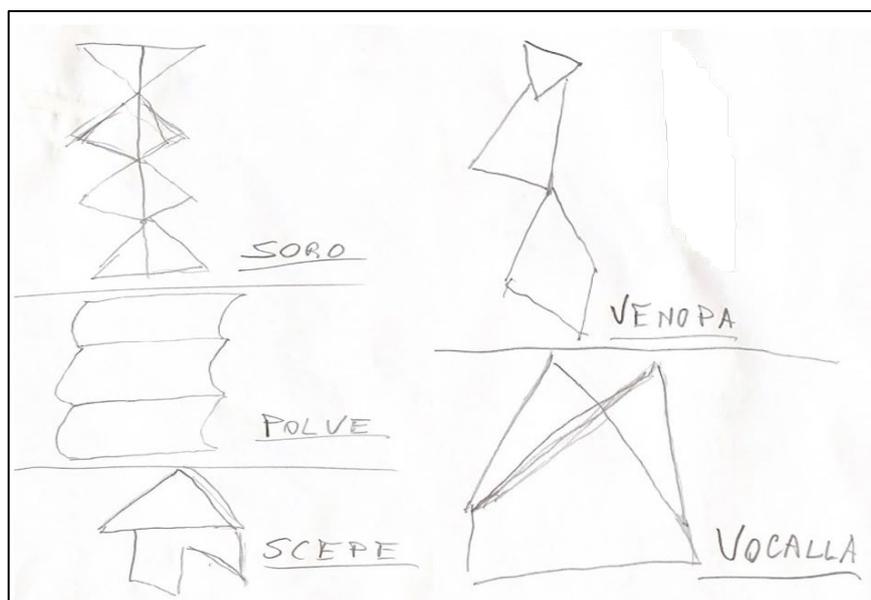


Figura 7. Esempio di attività prima seduta: il soggetto copia le immagini e scrive a fianco il nome (neologismo) corrispondente.

A partire dalla seconda seduta, il trattamento è stato organizzato attraverso le attività di seguito riportate:

1. Gli stimoli sono stati presentati sempre nel medesimo ordine. L'ordine di presentazione degli stimoli è stato scelto in base alla difficoltà e complessità dei neologismi e delle rispettive figure: prima il gruppo rosso, costituito da tre neologismi bisillabici e due trisillabici con lo stesso fonema iniziale (*venopa* e *vocalla*), in seguito sono stati presentati i gruppi giallo e verde, analoghi come livello di difficoltà, costituiti da parole bisillabiche e trisillabiche in egual numero ma che non iniziano con lo stesso fonema. Infine, è stato presentato il gruppo azzurro, formato da parole prevalentemente trisillabiche anch'esse che non iniziano con lo stesso fonema; pertanto, quest'ultimo gruppo presenta una difficoltà di apprendimento maggiore rispetto ai precedenti gruppi. Durante la presentazione dei neologismi si è cercato di concentrare l'attenzione sulla memorizzazione delle caratteristiche delle singole figure, senza la rievocazione del neologismo corrispondente. Ad esempio, è stata presentata la figura "scepe" e si è invitato il soggetto a prestare attenzione alle varie parti geometriche che compongono la figura. (Figura 8)

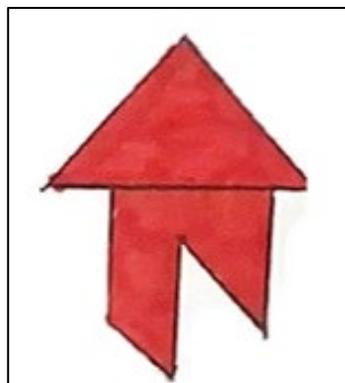


Figura 8. Scepe: si focalizza l'attenzione del soggetto sulle caratteristiche peculiari dell'immagini, quali il triangolo sovrastante e la parte sottostante.

2. Successivamente si è lavorato sul matching tra target scritto e figura relativa: sono stati messe a disposizione del soggetto cinque neologismi diversi in forma scritta ed è stato chiesto di associare ciascun neologismo alla figura corrispondente. (Figura 9)

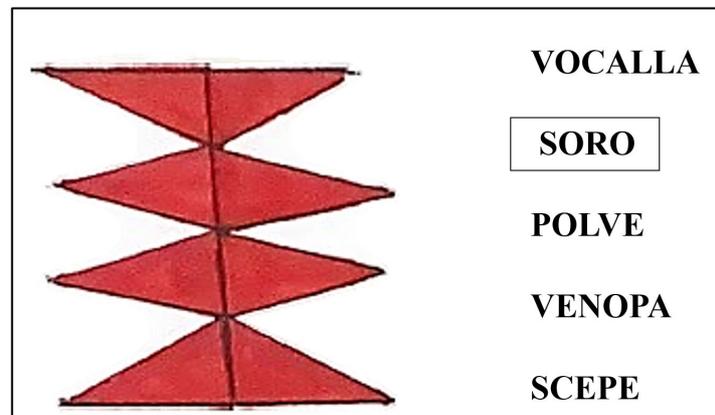


Figura 9. Esempio di associazione tra target scritto ed immagine relativa. Il soggetto osserva l'immagine e deve riconoscere il neologismo corretto tra i restanti.

3. **Denominazione delle figure per categoria di colore:** viene chiesto di denominare tutte le immagini della categoria-colore che vengono presentate senza l'ausilio dei neologismi scritti a fianco.
4. **Comprensione dei neologismi all'interno dello stesso gruppo-colore:** vengono disposte su una diapositiva le figure dei cinque neologismi che compongono un gruppo-colore e si chiede di indicare la figura corrispondente al target verbale. Per evitare una scelta casuale o per esclusione, ad ogni richiesta viene cambiata la disposizione delle figure e viene chiesto più volte di indicare l'immagine corrispondente ad uno stesso neologismo.
5. **Identificazione del colore degli stimoli:** vengono presentate le figure in bianco e nero e viene chiesto di denominare il colore corrispondente di ciascuna figura.

In particolare, per quanto riguarda l'organizzazione del trattamento, dalla seconda alla settima seduta gli esercizi sopra elencati sono stati svolti presentando prima le figure di un

gruppo-colore per volta e poi di due gruppi-colore per volta. L'ordine di presentazione dei neologismi è stato sempre a complessità crescente (ovvero prima il gruppo rosso, poi giallo, poi verde e infine azzurro). (Figura 10)

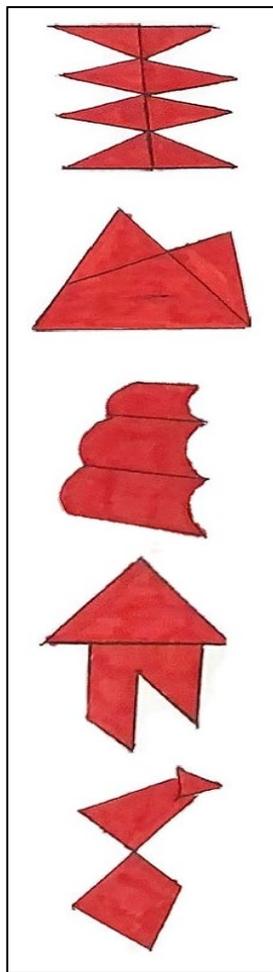


Figura 10. Denominazione delle figure appartenenti alla stessa categoria-colore.

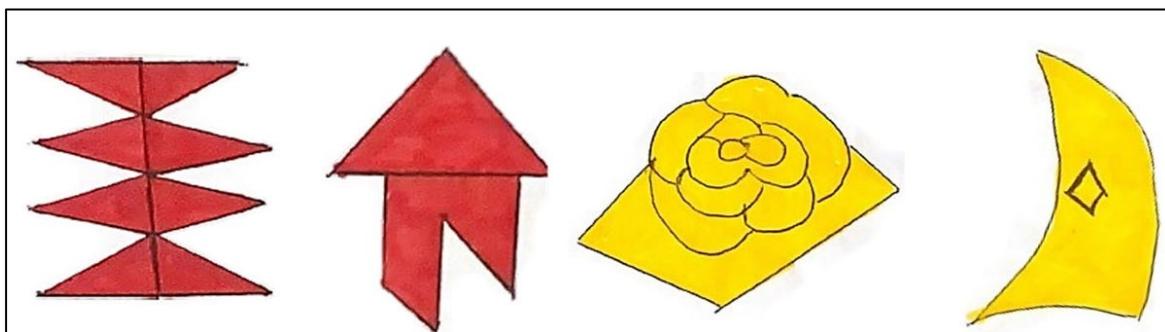


Figura 11. Denominazione della figure appartenente ad una o due diverse categorie-colore.

Dall'ottava all'ultima seduta, la complessità dell'esercizio è stata aumentata ulteriormente presentando tre gruppi-colore alla volta e poi tutti insieme. Anche l'ordine di presentazione è stato invertito, si è partiti infatti dalle categorie-colore più complesse per arrivare in seguito a quelle più semplici. L'esercizio di comprensione dei neologismi è stato inoltre svolto anche tra più colori diversi presentati contemporaneamente. (Figura 12)

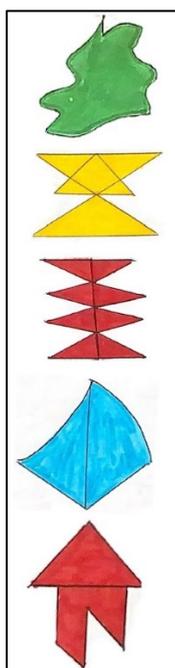


Figura 12. Matching nome-figura tra neologismi appartenenti a gruppi-colore diversi.

Inoltre, nelle ultime cinque sedute è stato eseguito anche un'attività di denominazione del colore delle figure presentate in bianco e nero. (Figura 13)

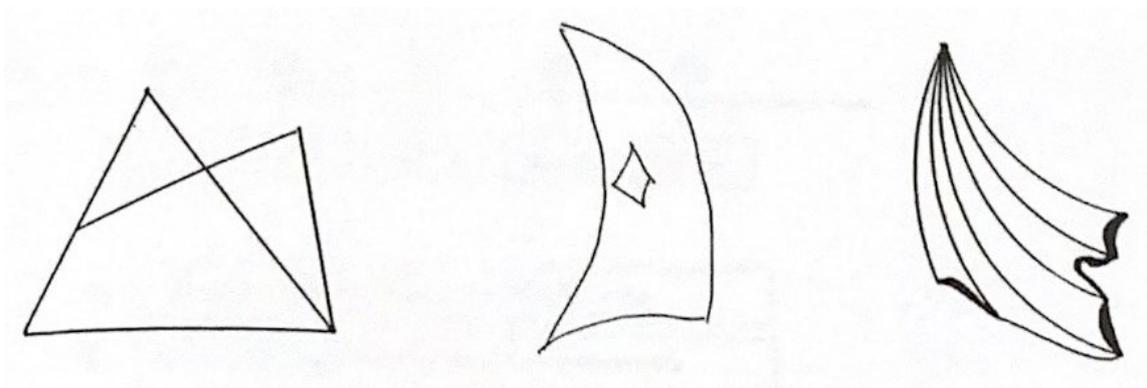


Figura 13. Identificazione del colore appartenente alle figure presentate in bianco e nero.

Al fine di limitare la risposta casuale da parte del soggetto, sono state saltuariamente eseguite richieste in merito a un target non presente tra quelli esposti.

Batteria per la valutazione dell'apprendimento dei neologismi

Al fine di valutare l'apprendimento dei vari neologismi è stata creata una batteria sperimentale che ne indaga tutte le caratteristiche.

La batteria sperimentale è stata somministrata al soggetto affetto da svPPA ed ai due casi controllo dopo il termine del trattamento, ad un mese da esso ed a tre mesi.

Tale batteria volta ad indagare l'apprendimento dei neologismi è stata così strutturata:

Prova 1: Denominazione di neologismi

Vengono presentate le venti immagini colorate una alla volta, alternando i diversi colori in maniera casuale, chiedendo al paziente di indicare per ciascuna il neologismo corrispondente. (Figura 14)

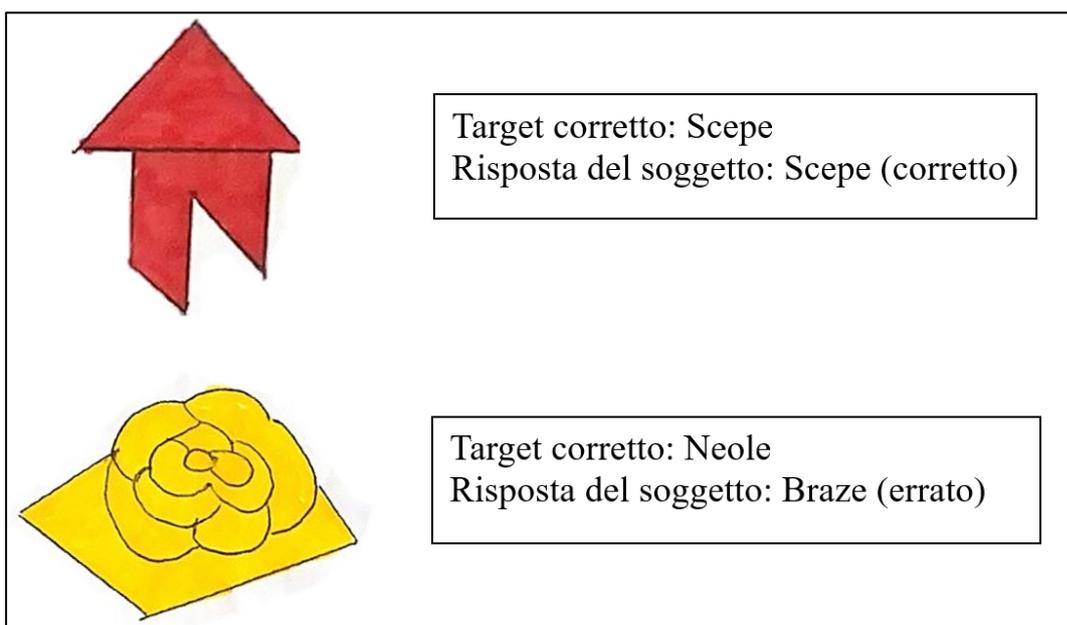


Figura 14. Denominazione di neologismi

Prova 2: Comprensione tra neologismi

Vengono mostrati venti fogli, ciascuno con cinque immagini di colore diverso, chiedendo di indicare quale immagine sia quella corrispondente ad un determinato neologismo.

(Figura 15, 16)

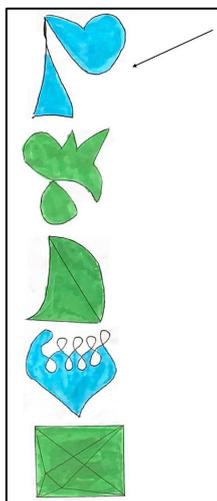


Figura 15. Comprensione tra neologismi. Neologismo target: “bigliotta” , risposta del paziente: “bigliotta” (corretto)

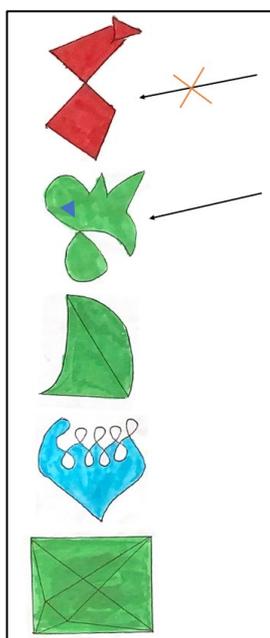


Figura 16. Comprensione tra neologismi. Neologismo target “guonta”, risposta del paziente “venopa” (errato).

Prova 3: Identificazione del colore

Si chiede al soggetto di indicare il colore appartenente a ciascuna delle venti immagini presentate in bianco e nero, in ordine casuale (figure 17 e 18).

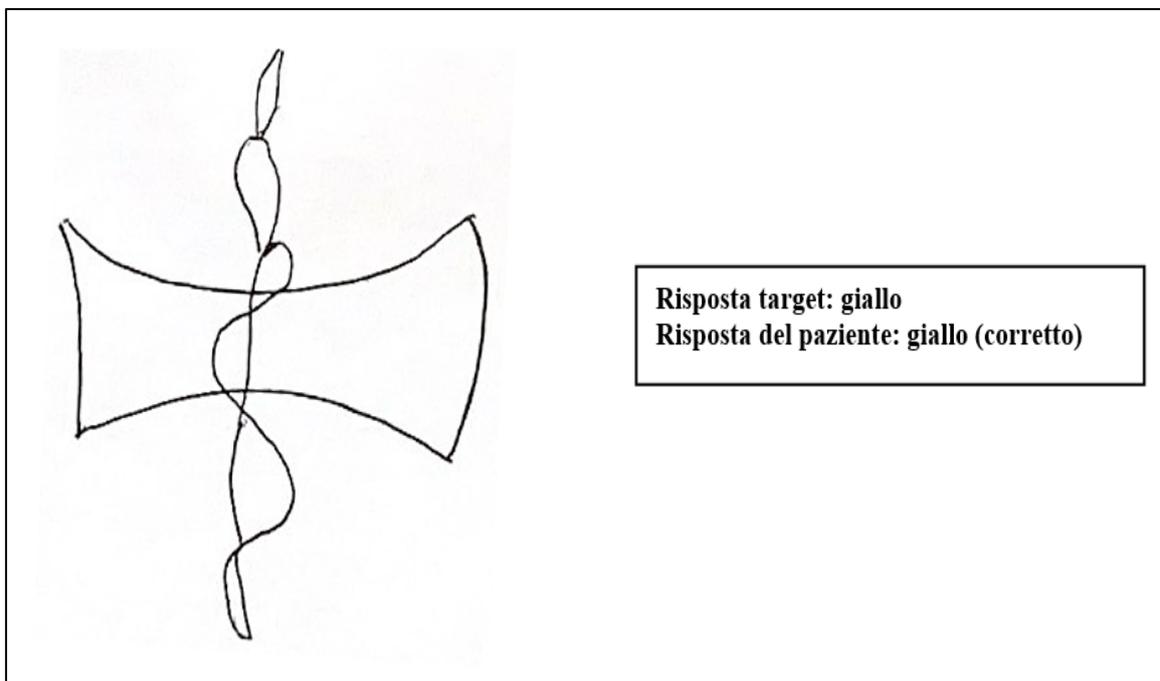


Figura 17. Identificazione colore (neologismo target: “curango”, giallo).

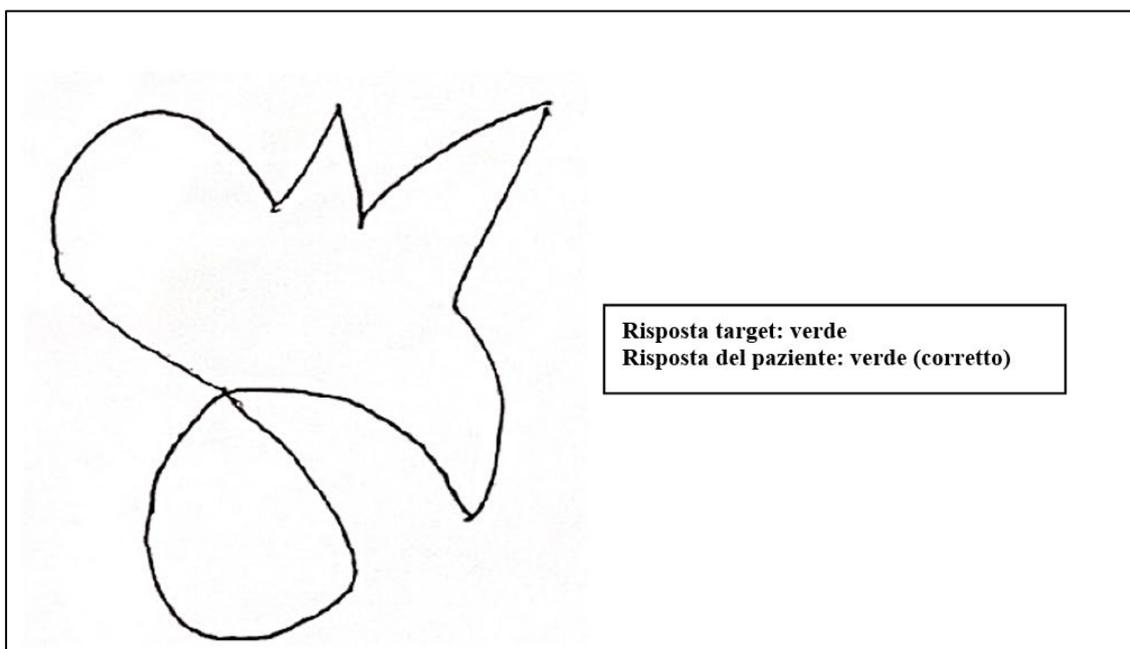


Figura 18. Identificazione del colore (neologismo target: “guonta”, colore: “verde”).

Prova 4: Comprensione tra stimoli diversi

Si chiede di individuare la figura relativa ad uno dei neologismi tra cinque immagini presentate, di cui quattro rappresentano concetti reali (figure 19 e 20).

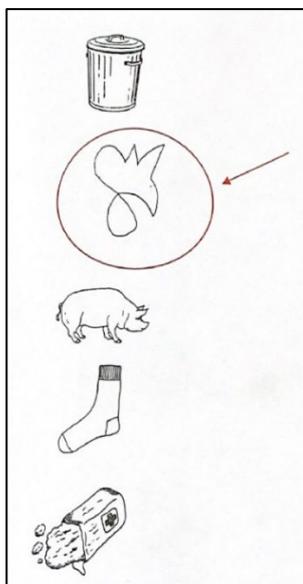


Figura 19. Comprensione tra stimoli diversi (neologismo target: “guonta”, risposta del paziente “guonta”, corretto).

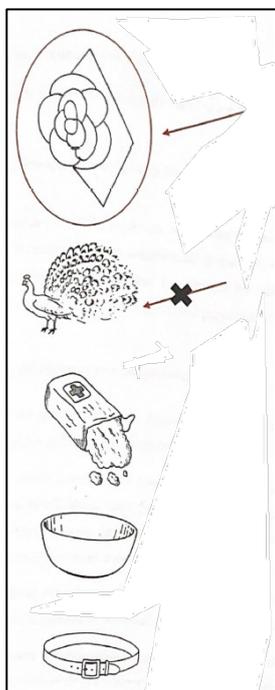


Figura 20. Comprensione tra stimoli diversi (neologismo-target “neole”, risposta del paziente: “pavone”, errato).

CAPITOLO 4. RISULTATI

Caratteristiche demografiche dei soggetti in studio.

I soggetti presi in studio sono di genere maschile, per quanto riguarda il paziente affetto da svPPA e di genere maschile e femminile per quanto riguarda i due casi controllo. L'età è rispettivamente di 73 anni per il paziente affetto da svPPA, 69 e 75 anni per i due soggetti appartenenti al gruppo controllo. Per quanto riguarda invece la scolarità, nei due casi controllo erano di 8 anni per la donna e di 13 anni per l'uomo, il paziente affetto da svPPA invece presentava una scolarità di 5 anni.

Alla valutazione neuropsicologica del sistema semantico-lessicale del soggetto affetto da svPPA, sono emerse prestazioni inferiori ai limiti della norma per età e scolarità.

La valutazione della conoscenza semantica

Dalla valutazione effettuata volta ad indagare la conoscenza semantica emerge, a conferma della diagnosi posta, un disturbo fasico con fluenza verbale conservata e compromissione selettiva a carico del sistema semantico-lessicale.

In particolare, si documenta una difficoltà nella denominazione di immagini percepite visivamente associata ad un disturbo anomico con tendenza a sostituire il target verbale con un vocabolario semanticamente correlato sebbene più generico (effetto superordinata), utilizzo di parafasie semantiche, circonlocuzioni d'uso associate a difficoltà di comprensione di singole parole.

Inoltre, dal questionario sulla conoscenza semantica emerge anche una franca compromissione degli aspetti prettamente concettuali della conoscenza semantica.

Va evidenziato come i pazienti affetti da svPPA, commettano errori sia nei test ad intermediazione verbale che visiva.

Confronto tra soggetto affetti da svPPA e gruppo controllo

La prestazione del soggetto affetto da svPPA è stata confrontata con quella del gruppo di controllo, al fine di poter stabilire se l'apprendimento di concetti fosse differente o meno nei due gruppi in studio.

In particolare, sono state confrontate le prestazioni ottenute nella *batteria per la valutazione dell'apprendimento di neologismi* eseguita al termine del ciclo di trattamento, ad un mese ed a tre mesi dalla fine dello stesso.

Di seguito sono elencate all'interno delle tabelle 1, 2, 3 le prestazioni ottenute dai soggetti in studio alle valutazioni effettuate al termine del trattamento, ad un mese da esso ed infine a tre mesi dal termine dello stesso.

1) Prestazione al termine del trattamento:

	Soggetto svPPA	Soggetto 1 gruppo di controllo	Soggetto 2 gruppo di controllo
Denominazione:	65%	85%	95%
Comprensione di neologismi:	80%	95%	90%
Identificazione del colore:	85%	90%	95%
Discriminazione tra neologismi e concetti reali	100%	100%	100%

Tabella 1. Prestazioni, espresse in percentuali, ottenute ai subtest della *Batteria di valutazione dell'apprendimento di neologismi* dal paziente affetto da svPPA e dai due soggetti appartenenti al gruppo di controllo al termine del trattamento riabilitativo.

2) Prestazione ad un mese dal trattamento

	Soggetto svPPA	Soggetto 1 gruppo di controllo	Soggetto 2 gruppo di controllo
Denominazione:	45%	80%	90%
Comprensione di neologismi:	75%	85%	95%
Identificazione del colore:	85%	85%	90%
Discriminazione tra neologismi e concetti reali	100%	100%	100%

Tabella 2. Prestazioni, espresse in percentuali, ottenute dal paziente affetto da svPPA e dai due soggetti appartenenti al gruppo di controllo ad un mese dal termine del trattamento riabilitativo.

3) Prestazione a tre mesi dal termine del trattamento

	Soggetto svPPA	Soggetto 1 gruppo di controllo	Soggetto 2 gruppo di controllo
Denominazione:	30%	55%	65%
Comprensione tra neologismi:	55%	70%	80%
Identificazione del colore:	65%	75%	80%

Discriminazione tra neologismi e concetti reali	tra	100%	100%	100%
--	------------	------	------	------

Tabella 3. Prestazioni, espresse in percentuali, ottenute dal paziente affetto da svPPA e dai due soggetti appartenenti al gruppo di controllo a tre mesi dal termine del trattamento riabilitativo.

Analisi qualitativa

In relazione alla bassa numerosità del campione ed alla relativa scarsa affidabilità dell'analisi statistica, è stata condotta un'analisi qualitativa dei risultati ottenuti.

Per quanto riguarda il confronto in termini di apprendimento di neologismi (che è stato indagato mediante la *Batteria per la valutazione dell'apprendimento di neologismi*) tra il soggetto affetto da svPPA ed il gruppo di controllo al **termine del trattamento riabilitativo** di ciascuno dei soggetti in studio si evidenzia come i due gruppi ottengano prestazioni sovrapponibili in tutti i subtest, ad eccezione per il subtest “denominazione”; in cui il gruppo di controllo ottiene una performance tendenzialmente migliore. (**Grafico A**)

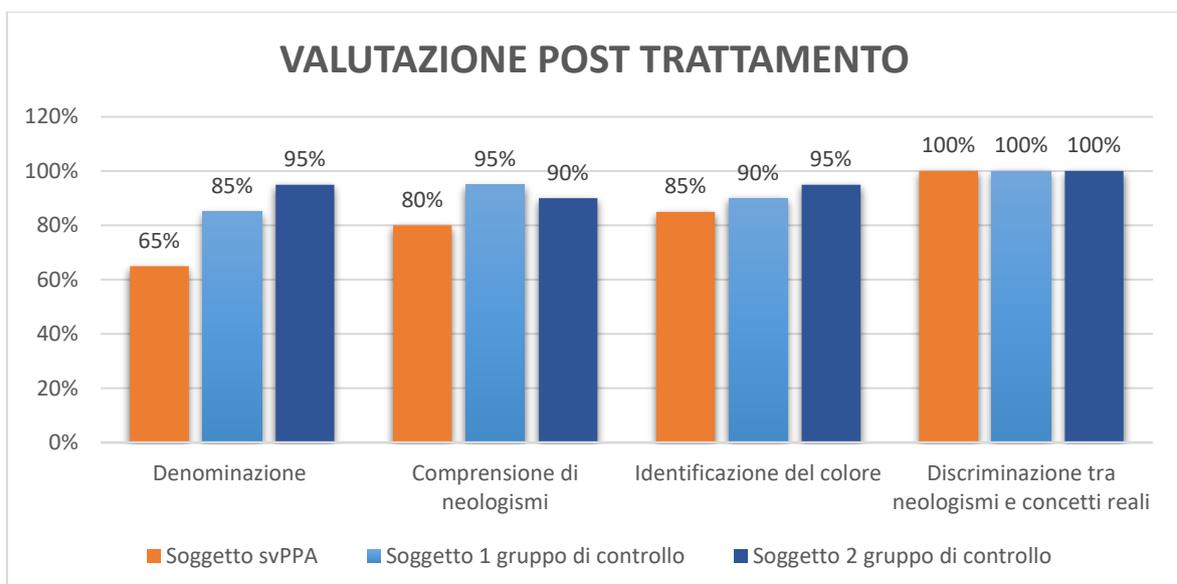


Grafico A. Confronto della prestazione del soggetto affetto da svPPA e il gruppo controllo alla fine del trattamento nei vari subtest.

Per quanto riguarda la valutazione ad un mese dal termine del trattamento, dall'analisi qualitativa delle performances ottenute nella batteria per la valutazione di neologismi si evidenzia un peggioramento, seppur lieve, nella prestazione del soggetto affetto da svPPA rispetto alla performance dei soggetti del gruppo controllo. Il decremento maggiore si ottiene nel subtest di denominazione di neologismi. (Grafico B).

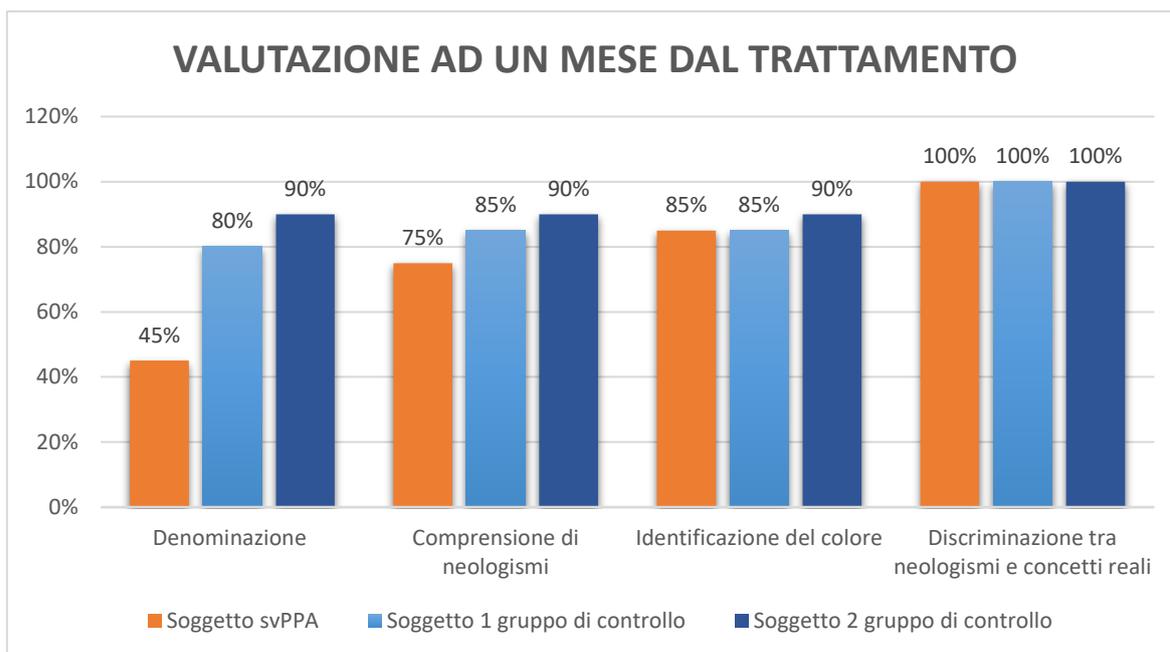


Grafico B. Confronto tra il soggetto affetto da svPPA ed il gruppo di controllo ad un mese dalla fine del trattamento riabilitativo.

Infine, dall'analisi qualitativa delle performances dei soggetti alla valutazione a tre mesi dal termine del trattamento si evidenzia invece come nel soggetto affetto da svPPA si assiste ad un decremento dei punteggi ottenuti in maniera maggiore rispetto al gruppo di controllo, con particolare interessamento del compito di denominazione di neologismi. (Grafico C)

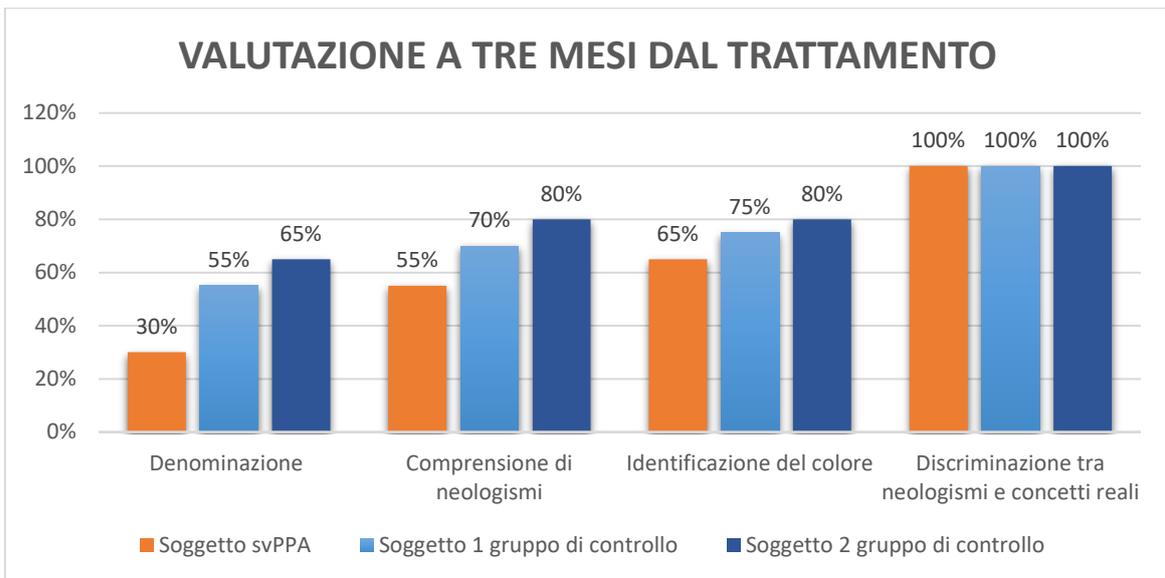


Grafico C. Confronto della prestazione del soggetto affetto da svPPA con quella del gruppo di controllo a tre mesi dal termine del trattamento riabilitativo.

Nei grafici D, E ed F sottostanti vengono sintetizzate le prestazioni ottenute dal paziente affetto da svPPA e dai due soggetti appartenenti al gruppo di controllo.

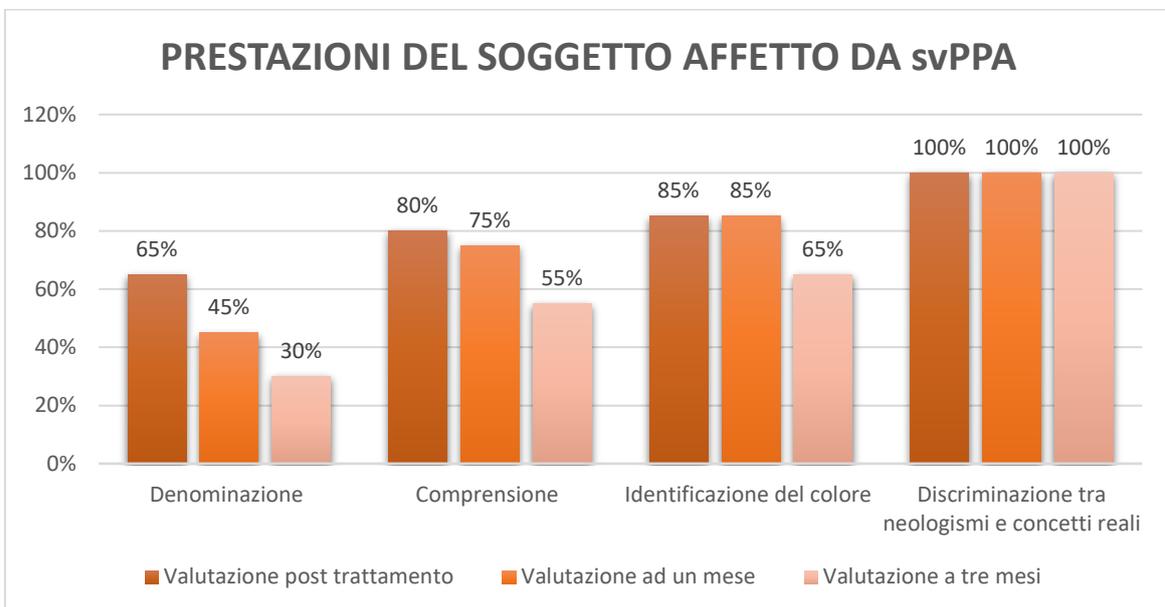


Grafico D. Prestazioni del paziente affetto da svPPA ai vari subtest in tutte le valutazioni effettuate.

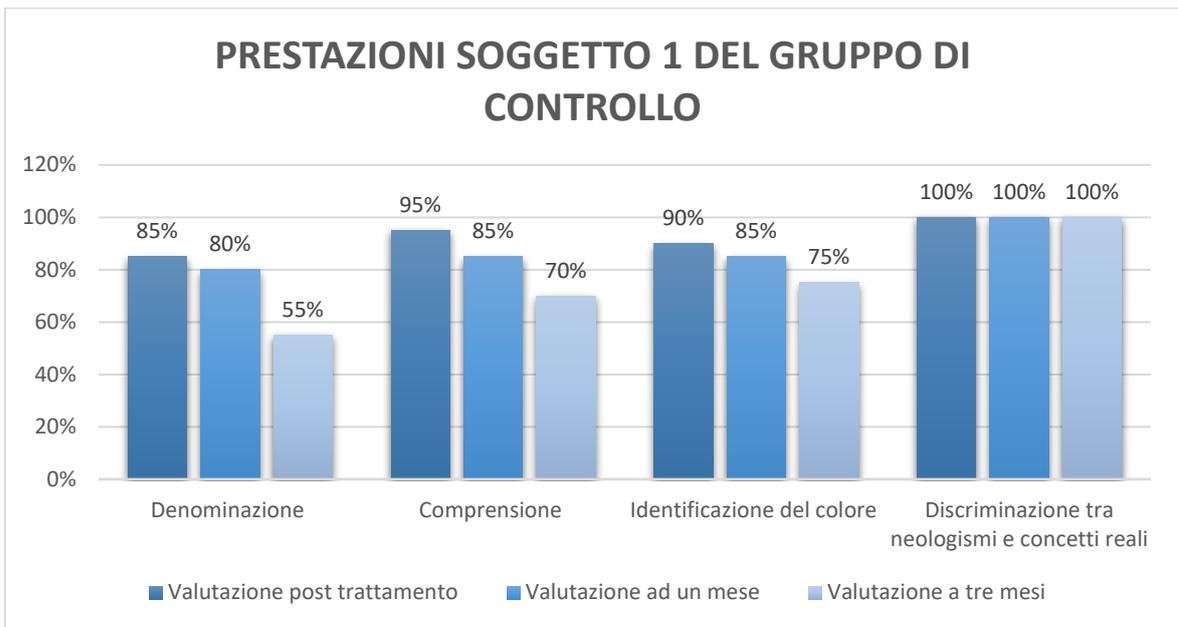


Grafico E. Prestazioni del primo soggetto appartenente al gruppo di controllo ottenute ai vari subtest in tutte le valutazioni effettuate.

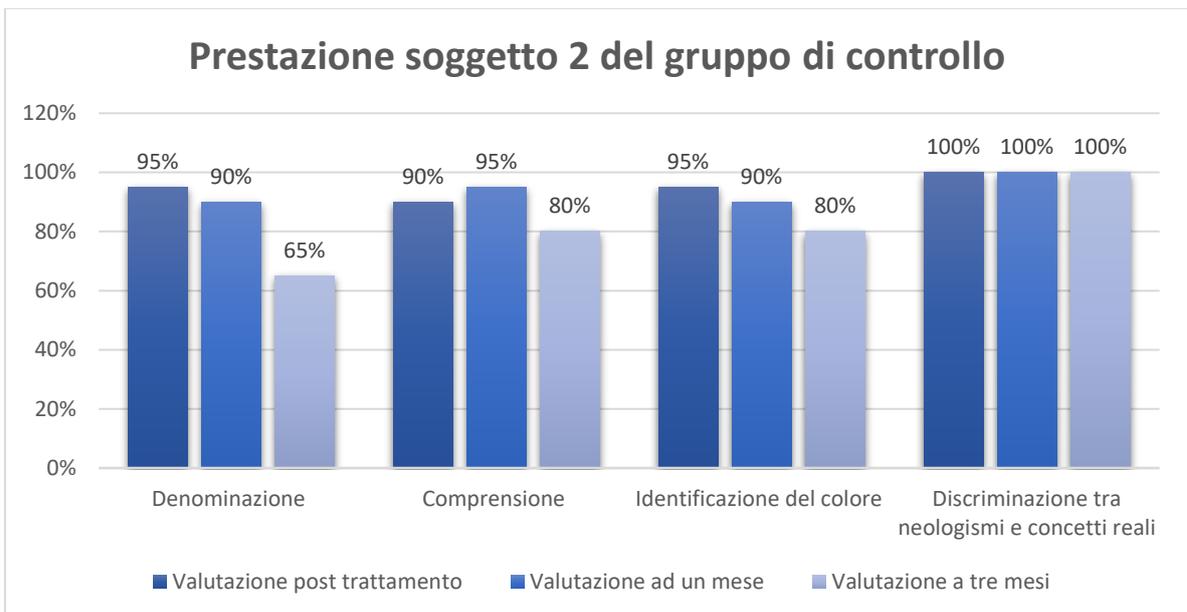


Grafico F. Prestazioni del secondo soggetto appartenente al gruppo di controllo ottenute ai vari subtest in tutte le valutazioni effettuate.

Analizzando in maniera qualitativa le prestazioni ottenute, emerge una tendenza che può essere così sintetizzato:

- La denominazione dei neologismi risulta essere il compito in cui i soggetti possiedono una performance peggiore, con particolare difficoltà per quanto riguarda il soggetto affetto da svPPA
- Le prestazioni ottenute in ciascuna prova (ad eccezione della discriminazione tra neologismi e concetti reali) sono migliori nelle valutazioni eseguite immediatamente dopo la fine del trattamento rispetto a quelle eseguite a distanza di tempo dal trattamento (in particolare, le prestazioni peggiori sono state ottenute nel follow-up a tre mesi); il compito di discriminazione tra neologismo e concetti reali è quello in cui i soggetti ottengono il massimo del punteggio sia alla valutazione al termine del trattamento, sia in quella ad un mese e a tre mesi dalla fine.

CAPITOLO 5. INTEGRAZIONE DEI RISULTATI CON I PRECEDENTI STUDI

Nel presente capitolo si cerca di effettuare un'analisi statistica delle performances di 6 soggetti affetti da svPPA e 6 soggetti sani appartenenti al gruppo di controllo, ai quali è stato somministrato il medesimo trattamento riabilitativo descritto dal seguente elaborato. In particolare, sono stati integrati i risultati, ottenuti alle valutazioni effettuate attraverso la *Batteria per la valutazione dell'apprendimento di neologismi*, del soggetto affetto da svPPA e dei due soggetti appartenenti al gruppo di controllo presi in considerazione nel seguente studio con quelli appartenenti a soggetti affetti da svPPA ed i corrispettivi gruppi di controllo trattati nella medesima modalità negli studi effettuati negli anni precedenti. Il confronto tra le prestazioni ottenute dai pazienti affetti da svPPA e dai controlli sani è stato condotto utilizzando un test non parametrico (test di Mann Whitney a campioni indipendenti) in relazione alla scarsa numerosità del campione. In particolare, sono state confrontate le performances dei pazienti affetti da svPPA e dai controlli sani al termine del trattamento riabilitativo ed a tre mesi da esso. (Grafici H, I; Tabelle 1, 2, 3, 4)

Valutazione eseguita post trattamento

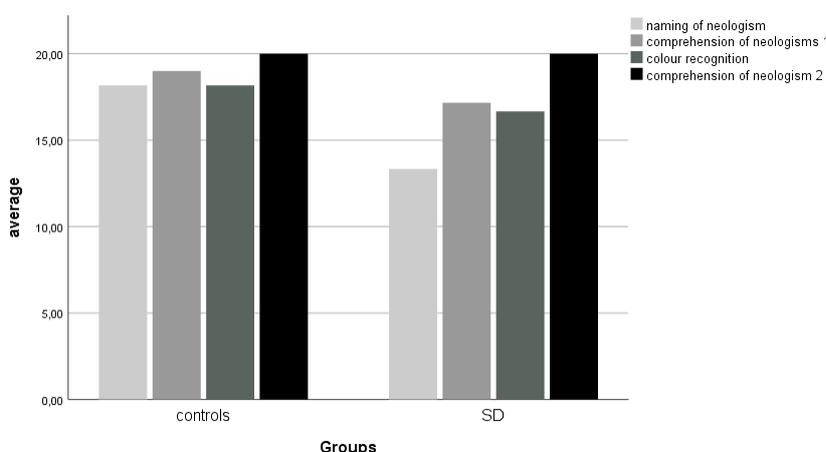


Grafico G. Confronto delle prestazioni ottenute dai 6 pazienti affetti da svPPA (SD) e dai 6 soggetti sani appartenenti al gruppo di controllo al termine del trattamento riabilitativo.

Statistiche gruppo

	gruppo	N	Media	Deviazione std.	Media errore standard
denominazione	controlli	6	18,1667	1,16905	,47726
	SD	6	13,3333	4,13118	1,68655
comprens1	controlli	6	19,0000	,63246	,25820
	SD	6	17,1667	1,94079	,79232
colore	controlli	6	18,1667	1,16905	,47726
	SD	6	16,6667	2,33809	,95452
comprens2	controlli	6	20,0000	,00000 ^a	,00000
	SD	6	20,0000	,00000 ^a	,00000

a. Non è possibile calcolare t perché le deviazioni standard di entrambi i gruppi sono 0.

Tabella 1. Risultati statistici ottenuti dai due gruppi in studio (SD e gruppo di controllo) ai 4 subtest della *Batteria di valutazione dell'apprendimento dei neologismi* somministrata al termine del trattamento.

Riepilogo test sull'ipotesi

	Ipotesi nulla	Test	Sign.	Decisione
1	La distribuzione di denominazione è la stessa sulle categorie di gruppo.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,093 ^a	Mantenere l'ipotesi nulla
2	La distribuzione di comprens1 è la stessa sulle categorie di gruppo.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,093 ^a	Mantenere l'ipotesi nulla
3	La distribuzione di colore è la stessa sulle categorie di gruppo.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,329 ^a	Mantenere l'ipotesi nulla
4	La distribuzione di comprens2 è la stessa sulle categorie di gruppo.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ^a	Mantenere l'ipotesi nulla

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è ,050.

a. Per questo test viene visualizzata la significatività esatta.

Tabella 2. Riepilogo dei risultati emersi dall'indagine statistica sulle ipotesi nulle riguardanti la distribuzione delle performances ottenute ai vari subtest della *Batteria per la valutazione dei neologismi* dai due gruppi in studio al termine del trattamento.

Valutazione eseguita dopo tre mesi

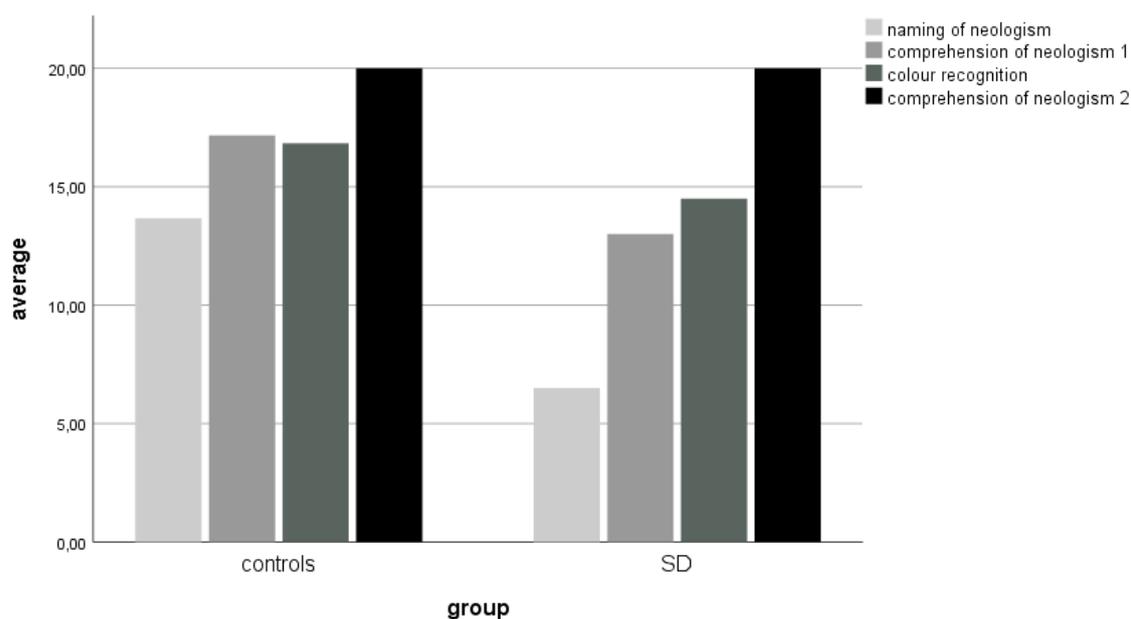


Grafico H. Confronto delle prestazioni ottenute dai 6 pazienti affetti da svPPA (SD) e dai 6 soggetti sani appartenenti al gruppo di controllo dopo tre mesi dal termine del trattamento.

Statistiche gruppo

	gruppo	N	Media	Deviazione std.	Media errore standard
denominazione	controlli	6	13,6667	1,50555	,61464
	SD	6	6,5000	3,88587	1,58640
comprens1	controlli	6	17,1667	2,40139	,98036
	SD	6	13,0000	1,89737	,77460
colore	controlli	6	16,8333	1,47196	,60093
	SD	6	14,5000	3,27109	1,33542
comprens2	controlli	6	20,0000	,00000 ^a	,00000
	SD	6	20,0000	,00000 ^a	,00000

a. Non è possibile calcolare t perché le deviazioni standard di entrambi i gruppi sono 0.

Tabella 3. Risultati statistici ottenuti dai due gruppi in studio alla valutazione effettuata a tre mesi dal termine del trattamento.

Riepilogo test sull'ipotesi

	Ipotesi nulla	Test	Sign.	Decisione
1	La distribuzione di denominazione è la stessa sulle categorie di gruppo.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,004 ^a	Rifiutare l'ipotesi nulla
2	La distribuzione di comprens1 è la stessa sulle categorie di gruppo.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,009 ^a	Rifiutare l'ipotesi nulla
3	La distribuzione di colore è la stessa sulle categorie di gruppo.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	,310 ^a	Mantenere l'ipotesi nulla
4	La distribuzione di comprens2 è la stessa sulle categorie di gruppo.	Test U di Mann-Whitney a campioni indipendenti	1,000 ^a	Mantenere l'ipotesi nulla

Le significatività asintotiche sono visualizzate. Il livello di significatività è ,050.

a. Per questo test viene visualizzata la significatività esatta.

Tabella 4. Riepilogo risultati emersi dall'indagine statistica sulle ipotesi nulle riguardanti la distribuzione delle performances ottenute ai vari subtest della *Batteria per la valutazione dei neologismi* dai due gruppi in studio a tre mesi dal termine del trattamento.

Elaborazione dei risultati emersi

Dal test Mann Whitney a campioni indipendenti è emerso che, al termine del trattamento riabilitativo, le prestazioni alla valutazione dell'apprendimento dei neologismi non sono significativamente diverse tra i due gruppi in studio, ad eccezione per il subtest di “*denominazione di neologismi*”, nel quale i soggetti affetti da svPPA (SD) ottengono prestazioni lievemente inferiori rispetto ai soggetti sani appartenenti al gruppo di controllo. Alla analoga valutazione eseguita a tre mesi dalla fine del trattamento riabilitativo, i soggetti affetti da svPPA ottengono prestazioni inferiori a quelle ottenute dal gruppo di controllo nei test “*denominazione di neologismi*” e “*comprensione di neologismi*”.

CAPITOLO 6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La conoscenza semantica nella svPPA viene progressivamente compromessa pertanto il soggetto che ne è affetto perde gradualmente la capacità di conoscere e riconoscere le caratteristiche peculiari di ciascun concetto che costituisce il mondo reale.

I trattamenti riabilitativi sperimentali condotti nei soggetti affetti da demenza semantica presenti in letteratura sono scarsi ed estremamente eterogenei. La maggior parte di essi sono volti alla riabilitazione di concetti reali che inevitabilmente risentono del vissuto degli stimoli ai quali sono sottoposti i soggetti nella vita quotidiana, rendendo così difficoltosa e poco affidabile una valutazione a lungo termine.

Questo studio sperimentale è stato condotto in primis al fine di valutare se nei soggetti affetti da demenza semantica sia possibile l'apprendimento *de novo* di concetti mai incontrati prima. Per questo motivo, si è scelto di utilizzare dei *neologismi*, i quali non essendo correlati ai concetti reali, non risentono degli stimoli a cui sono sottoposti i soggetti nella vita di tutti i giorni. A tal fine, infatti, è stata sviluppata una batteria sperimentale volta all'apprendimento dei neologismi (rappresentati da binomi parola-immagine): costituita da un trattamento riabilitativo e, successivamente da una batteria per valutare l'avvenuto apprendimento.

Al termine del trattamento riabilitativo è stato confrontato l'apprendimento di neologismi in soggetti affetti da demenza semantica ed in un gruppo di controllo con caratteristiche demografiche sovrapponibili.

Quello che è emerso è che seppur in maniera meno marcata rispetto ai soggetti sani appartenenti al gruppo di controllo, anche i soggetti affetti da demenza semantica mostrano un certo grado di apprendimento.

L'apprendimento nei soggetti affetti da svPPA è risultato più difficoltoso nei compiti di *denominazione* e di *comprensione dei neologismi*, tali compiti infatti sono quelli che dipendono maggiormente dall'integrità del sistema semantico-lessicale.

L'apprendimento inoltre risulta più evidente alle valutazioni eseguite a minor distanza dalla fine del trattamento riabilitativo.

In conclusione, quello che emerge da questo studio appare di estrema importanza, sia dal punto di vista scientifico che clinico.

Dal punto di vista scientifico conferma, infatti, la possibilità di apprendimento di nuovi concetti anche nei soggetti affetti da demenza semantica i quali, a causa della patologia, subiscono una progressiva compromissione del patrimonio semantico.

Dal punto di vista clinico la presenza della capacità di apprendimento di nuovi concetti lascia ipotizzare come tali pazienti possano giovare di un trattamento riabilitativo volto a rallentare l'inesorabile compromissione del sistema semantico-lessicale. Questo appare di estrema importanza in primis in relazione al fatto che non esistono ad oggi farmaci in grado di rallentare tale processo degenerativo e, in secondo luogo, in relazione al fatto che la compromissione del sistema semantico-lessicale si traduce in un vero e proprio limite all'interazione sociale, delle capacità di comprendere e di interagire con il mondo circostante.

Inoltre, il presente lavoro riveste importanza anche ai fini della identificazione dei meccanismi di funzionamento del sistema semantico. Grazie al confronto delle performances di apprendimento tra soggetti affetti da un processo neurodegenerativo del sistema semantico-lessicale e soggetti sani, è possibile comprendere *l'interplay* tra memoria semantica ed episodica. Attraverso questo studio, infatti, è stato possibile notare come le prestazioni dei soggetti affetti da demenza semantica siano peggiori rispetto al gruppo di controllo; tuttavia, sia nel soggetto affetto da svPPA che nel gruppo di controllo, con il trascorrere del tempo i nuovi concetti appresi hanno subito un decadimento dal magazzino di memoria episodica. Nel complesso, infatti, dai risultati emersi dalle valutazioni effettuate è possibile osservare che il trend qualitativo delle prestazioni dei tre soggetti in studio è simile risultando così in contrasto con il processo degenerativo del

sistema semantico-lessicale che coinvolge il soggetto affetto da svPPA, il quale avrebbe fatto supporre delle prestazioni marcatamente peggiori rispetto al gruppo di controllo. Per questo motivo si ipotizza che il sistema semantico non sia il solo a lavorare nella costruzione dell'associazione tra concetti, ma che ci sia un contributo importante da parte della memoria episodica nella costruzione delle associazioni tra concetti o parti di concetti, questa infatti non risulta interessata dal processo neurodegenerativo della demenza semantica. Tale ipotesi viene consolidata dal fatto che le performance ottenute da tutti i soggetti in studio alle varie valutazioni sono caratterizzate da un progressivo decadimento delle informazioni apprese che risulta proporzionale all'avanzare del tempo, in relazione al mantenimento attivo dei concetti all'interno del magazzino di memoria episodica.

BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association (2000), Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR, 4th edition Text Revision, Washington, DC
- American Psychiatric Association (2013), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM V, Arlington
- Carlo Loeb, Emilio Favale (2003), “Neurologia”
- Alzheimer, Alois 1911 Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. Zbl Ges Neurol Psych 4:356–385 (translated and with an introduction H. Förstl and R. Levy, 1991)
- World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. London: Alzheimer’s Disease International.
- Blanka Klimova, Michal Novotny, Kamil Kuca, (2016), Semantic Dementia: A Mini-Review
- W A Rocca, S Bonaiuto et Al. (1990), Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy
- Anthony H.V. Schapira et Al., 2010, Blue Books of Neurology, Volume 34, Capitolo 23 “Frontotemporal Dementia”
- Daniela Galimberti PhD, Elio Scarpini MD, in Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline, 2015
- M.L. Gorno-Tempini, et Al., (2011), Classification of primary progressive aphasia and its variants
- Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. Prager Medizinische Wochenschrift 1892;17:165–167.
- Sérieux P. Sur un cas de surdité verbale pure. Revue De Medecine. 1893;13:733–750.

- Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z Ges Neurol Psychiatr.* 1911;4(1):356–385.
- Mesulam M, Johnson N, Kreff T, et al. Progranulin mutations in primary progressive aphasia: the PPA1 and PPA3 families. *Arch Neurol* 2007; 64:43– 47
- Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav Neurol* 1989;2: 167–182.
- Grossman M, Mickanin J, Onishi K, et al. Progressive non-fluent aphasia: language, cognitive and PET measures contrasted with probable Alzheimer’s disease. *J Cogn Neurosci* 1996;8: 135–154.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51:1546 –1554. 10.
- Grossman M, Ash S. Primary progressive aphasia: a review. *Neurocase* 2004; 10:3–18.
- David B. Hogan, Nathalie Jetté et al., 2016, The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: A Systematic Review, 10.1017/cjn.2016.25
- Bradley et al., *Neurology in Clinical Practice*, 6th edition, 2003, Ch. 66
- Snowden J.S. et al., Frontotemporal dementia, *British Journal of Psychiatry* QAA2),180, 140-143
- Knibb J.A., Hodges J.R., Semantic dementia: losing the meaning of everything, *Practical Neurology*, 2005, 5, 23 6-239
- Patterson, K., Nestor, P. & Rogers, T. Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci* 8, 976–987 (2007). <https://doi.org/10.1038/nrn2277>
- Snowden et al., Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations, *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degeneration*. 2015;16(7-8):497-505
- J. Bang et al., *Frontotemporal Dementia*, 10.1016/S0140-6736(15)00461-4

- Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, Lansdall CJ, Dawson KE, Wiggins J, Mead S, Brayne C, Rowe JB (2016) Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 86(18):1736–1743
- Caroline V. Greaves, An update on genetic frontotemporal dementia, 2019,
- Golimstok et al., Cardiovascular risk factors and frontotemporal dementia: a case-control study, *Translational Neurodegeneration* 2014, 3:13
- Hasnain M., Vieweg W.V., Possible role of vascular risk factors in Alzheimer's disease and vascular dementia, *curr Pharm Des* 2014; 20(38):6007-13
- Hishikawa et al., Clinical features of incidental mild cognitive impairment and dementia in a population-based study, *Geriatrics and Gerontology Int* 2017; 17:722-729
- Scarmeas N., Honig L.5, Frontotemporal degenerative dementias, *Clinical Neuroscience Research* 3(2004), 449-460
- Grossmann M., The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia, *Lancet Neurol.* 2012 June; 11(6):545-555
- Laforce R. Jr., Behavioural and language variants of frontotemporal dementia: A review of key symptoms, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115 (2013) 2405-2410
- Migliaccio R. et al., Afasia progressiva logopenica e atrofia corticale posteriore: ampie sovrapposizioni con le caratteristiche della malattia di Alzheimer a insorgenza precoce, *Neurology* 2009;73(19):1571-8
- Hodges J., Patterson K., Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome, *Lancet Neurol* 2007., vol 6, p. 1004-14
- Rohrer JD, Ridgway GR, Crutch SJ, et al. Progressive logopenic/phonological aphasia: erosion of the language network. *Neuroimage.* 2010;49(1):984-993. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.002

- Chan D, Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Whitwell JL, Leschziner G, Rossor AM, Stevens JM, Cipelotti L, Rossor MN. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2001 Apr;49(4):433-42. PMID: 11310620.
- Mummery CJ, Patterson K, Price CJ, Ashburner J, Frackowiak RS, Hodges JR. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann Neurol.* 2000 Jan;47(1):36-45. PMID: 10632099.
- Pick A., *Aphasia*, Springfield, IL: Thomas; 1931
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory, In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of Memory*, (pp. 381-403). New York: Academic Press.
- Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol.* 2007 Nov;6(11):1004-14. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70266-1. PMID: 17945154.
- Hodges J., Mitchell J. et al., Semantic dementia: demography, familial factors, and survival in a consecutive series of 100 cases, *Brain* 2010, vol.133, pp.300-306
- Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, Lomen-Hoerth C, Wilhelmsen KC, Lee VM, Grossman M, Miller BL. Comparison of family histories in FTLN subtypes and related tauopathies. *Neurology.* 2005 Dec 13;65(11):1817-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000187068.92184.63. PMID: 16344531.
- Knibb JA, Hodges JR Semantic Dementia: Losing the Meaning of Everything Practical *Neurology* 2005;5:236-239
- Julie Snowden, Helen Griffiths & David Neary (1994) Semantic dementia: Autobiographical contribution to preservation of meaning, *Cognitive Neuropsychology*, 11:3, 265-288, DOI: 10.1080/02643299408251976

- Lambon Ralph, M. A., Patterson, K., Garrard, P., & Hodges, J. R. (2003). Semantic dementia with category specificity: A comparative case-series study. *Cognitive Neuropsychology*, 20(3-6), 307–326. <https://doi.org/10.1080/02643290244000301>
- K. A. Josephs, J. L. Whitwell, P. Vemuri, M. L. Senjem, B. F. Boeve, D. S. Knopman, G. E. Smith, R. J. Ivnik, R. C. Petersen, C. R. Jack, The anatomic correlate of prosopagnosia in semantic dementia, *Neurology* Nov 2008, 71 (20) 1628-1633; DOI: 10.1212/01.wnl.0000334756.18558.92
- Luzzi, S., Pesallaccia, M., Fabi, K. et al. Non-verbal memory measured by Rey–Osterrieth Complex Figure B: normative data. *Neurol Sci* 32, 1081–1089 (2011). <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0641-1>
- Luzzi, S., Baldinelli, S., Ranaldi, V., Fabi, K., Cafazzo, V., Fringuelli, F., Silvestrini, M., Provinciali, L., Reverberi, C., & Gainotti, G. (2017). Famous faces and voices: Differential profiles in early right and left semantic dementia and in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 94, 118128. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.11.020>
- Bozeat S, Lambon Ralph MA, Patterson K, Garrard P, Hodges JR. Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia*. 2000;38(9):1207-15. doi: 10.1016/s0028-3932(00)00034-8. PMID: 10865096.
- Johanna C. Goll, Sebastian J. Crutch, Jenny H. Y. Loo, Jonathan D. Rohrer, Chris Frost, Doris-Eva Bamiou, Jason D. Warren, Non-verbal sound processing in the primary progressive aphasia, *Brain*, Volume 133, Issue 1, January 2010, Pages 272–285, <https://doi.org/10.1093/brain/awp235>
- Luzzi S, Snowden JS, Neary D, Coccia M, Provinciali L, Lambon Ralph MA. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia*. 2007 Apr

- 9;45(8):1823-31. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.008. Epub 2006 Dec 28. PMID: 17270222.
- Piwnica-Worms KE, Omar R, Hailstone JC, Warren JD. Flavour processing in semantic dementia. *Cortex*. 2010 Jun;46(6):761-8. doi: 10.1016/j.cortex.2009.07.002. Epub 2009 Jul 14. PMID: 19656505; PMCID: PMC2865644.
 - Omar R, Mahoney CJ, Buckley AH, Warren JD. Flavour identification in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(1):88-93. doi:10.1136/jnnp-2012-303853
 - Caramazza A, Laudanna A, Romani C. Lexical access, and inflectional morphology. *Cognition*. 1988 Apr;28(3):297-332. Doi: 10.1016/0010-0277(88)90017-0. PMID: 3359755.
 - Caramazza A., Hillis A. E., Lexical organization of nouns and verbs in the brain, *Nature* 1991 Feb 28; 349(6312):788-90
 - Mazzucchi A. (a cura di), *La riabilitazione neuropsicologica, premesse teoriche e applicazioni cliniche*, Ed. Elsevier-Masson, III Ed., 2012, Cap.4, pp. 49-62
 - Marangolo P, Cipollari S, Fiori V, Razzano C, Caltagirone C. Walking but not barking improves verb recovery: implications for action observation treatment in aphasia rehabilitation. *PLoS One*. 2012;7(6):e38610. doi:10.1371/journal.pone.0038610
 - Jeffrey R. Binder, Rutvik H. Desai, William W. Graves, Lisa L. Conant, Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies, *Cerebral Cortex*, Volume 19, Issue 12, December 2009, Pages 2767–2796
 - Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*. 1997 Jul 18;277(5324):376-80. Doi: 10.1126/science.277.5324.376. Erratum in: *Science* 1997 Aug 22; 277(5329):1117. PMID: 9219696.

- Roelofs A, Meyer AS, Levelt WJ. A case for the lemma/lexeme distinction in models of speaking: comment on Caramazza and Miozzo (1997). *Cognition*. 1998 Dec;69(2):219-30. doi: 10.1016/s0010-0277(98)00056-0. PMID: 9894405.
- A. Mazzucchi, *La riabilitazione neuropsicologica: Premesse teoriche e applicazioni cliniche*, 2016
- Ladavas E., Berti A., *Neuropsicologia*, Ed. Il Mulino, III Ed. 2014, cap. 5, pp.151-158
- Friedemann Pulvermüller, Elisa Cooper-Pye, Clare Dine, Olaf Hauk, Peter J. Nestor, Karalyn Patterson; The Word Processing Deficit in Semantic Dementia: All Categories Are Equal, but Some Categories Are More Equal than Others. *J Cogn Neurosci* 2010; 22 (9): 2027–2041. doi: <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21339>
- Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017 Aug;13(8):457-476. doi: 10.1038/nrneurol.2017.96. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28708131; PMCID: PMC5771416.

RINGRAZIAMENTI

Arrivata a questo punto del mio percorso non posso far altro che pensare, con immensa gratitudine e riconoscenza, a quanto importante sia stata la presenza delle persone che mi hanno sostenuta nel raggiungimento di questo importantissimo traguardo che ha contribuito alla mia crescita professionale e, soprattutto, personale.

Il primo pensiero va ai miei genitori che con la loro forza straordinaria mi hanno trasmesso i valori della vita e mi hanno dato la possibilità di realizzare i miei sogni senza aver mai smesso di credere in me. Grazie per avermi insegnato che le cose più belle non si ottengono mai senza amore, impegno e dedizione. Il desiderio di ripagare i vostri sacrifici e rendervi orgogliosi mi ha donato la grinta necessaria per superare le difficoltà. Siete un esempio per me.

Desidero ringraziare vivamente la professoressa Simona Luzzi, relatrice di questa tesi, per la passione verso il suo lavoro e la sua disciplina che mi ha trasmesso durante i suoi insegnamenti, per avermi permesso di approfondire le mie conoscenze nel campo della demenza e per avermi fatto capire che c'è speranza per le persone con questa patologia, nonché per la disponibilità e la fiducia rinnovata nei miei confronti ed il meticoloso aiuto fornito nella stesura della presente tesi.

Ai miei cari nonni, fonti inesauribili di amore e saggezza, è a loro che dedico questo traguardo. Grazie per avermi sostenuta ogni giorno, ogni vostra coccola ed insegnamento è stata fondamentale per me, siete preziosi.

Grazie a Luca, il mio porto sicuro durante la tempesta, per avermi amata e sostenuta sempre, per aver riservato la sua poca pazienza soltanto a me e alle mie innumerevoli preoccupazioni, per avermi insegnato un amore che prima non conoscevo, per essere la mia certezza.

Grazie a Veronica, amica del cuore, per la sua spalla sempre pronta a sorreggermi e confortarmi, per i suoi consigli sinceri e le risate curative; per avermi insegnato che la vera amicizia non consiste nell'essere inseparabili, ma nel separarsi senza che cambi nulla. Grazie ad Alessia, per i momenti indimenticabili condivisi fin da bambine e che han creato un legame potente e bellissimo, per esserci sempre stata, per la sua spensieratezza e risata contagiosa che riesce a tirare su il morale anche nei momenti peggiori. Grazie ad Angelica, per essere sempre la stessa amica che ho conosciuto fin dalle scuole elementari, originale e sincera, sempre pronta a dire la sua e allo stesso tempo ad appoggiarti. Poi vorrei ringraziare le amiche di sempre; Giulia, Nicole, Ilaria, Greta, Letizia e Carla per tutti i momenti felici passati insieme, per la scarica di energia e di vita che mi trasmettete quando sono insieme a voi, per la leggerezza, per avermi sopportata nonostante tutti i “non posso, devo studiare”.

Grazie a Melissa ed Emma, compagne di questo bellissimo viaggio, che in questi tre anni hanno condiviso con me i successi e le sconfitte, le risate e le delusioni che hanno contribuito alla nascita di una nuova grande amicizia. Grazie Emma, che con le tue merende e le tue battute in stile *british humor* hai reso tutto più bello. Grazie Melissa, per le grosse risate nei tuoi fantastici momenti di follia, per avermi fatto scoprire il DolceNotte, per tutti i bei momenti passati insieme. Grazie a voi due, per aver condiviso con voi i giorni migliori di questi tre anni. Grazie ad ogni persona incontrata lungo questo percorso e a tutti gli insegnamenti lasciati. Infine, voglio ringraziare me stessa, per non essermi arresa di fronte alle difficoltà, per essere stata coraggiosa anche laddove sentivo di non farcela, per non aver scelto mai la strada più facile, ma quella più giusta, con passione, perseveranza e dedizione. *Ad maiora!*