



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea in Logopedia

**STUDIO SULLA DISSOCIAZIONE
TRA NOMI E VERBI IN PAZIENTI
CON AFASIA PRIMARIA PROGRESSIVA**

Tesi di Laurea di:
Isotta Ciccoianni
Matricola 1083338

Relatore:
Prof.ssa Simona Luzzi

Anno Accademico 2019 – 2020

“Non so dare consigli. Non posso. Nessuno di noi può. Chi soffre non ne ha bisogno. Ma ha bisogno di sapere che il suo dolore può essere condiviso. Che la paura può essere affrontata. E confessata. Ha bisogno di sapere che dal tunnel nero della cruda sofferenza si può uscire.

Si può riemergere.

Si può risorgere.

Si può tendere la mano.”

Simona Luzzi, *“Sott’acqua – appunti sommersi”*

“Non abbiate paura, vorrei trasmettere agli altri, siamo uomini e donne come prima: qualcuno cammina male, qualcuno ha un braccio bloccato, qualcuno più fortunato come me parla male, qualcuno invece purtroppo è chiuso in una prigione invisibile, ma siamo sempre noi, anche se un fulmine ci ha colpito, anche se la nostra vita ha un prima e un dopo.”

Andrea Vianello, *“Ogni parola che sapevo”*

A P., G. e P., e ad ogni sospiro di eterno amore
che sempre mi ha accompagnata nei più bui dei miei silenzi

INDICE

1 – INTRODUZIONE	7
1.1 LA DEMENZA	7
Definizione.....	7
Criteri diagnostici.....	8
Epidemiologia.....	9
Classificazione delle demenze.....	12
Neuroimaging.....	14
1.2 LA DEMENZA FRONTOTEMPORALE	16
Definizione.....	16
Cenni storici.....	18
Caratteristiche epidemiologiche.....	19
Correlati istopatologici.....	21
Basi genetiche.....	23
Neuroanatomia.....	25
Clinica.....	28
Criteri diagnostici.....	32

1.3 L'AFASIA PRIMARIA PROGRESSIVA.....	36
Definizione.....	36
Cenni storici.....	39
Epidemiologia.....	42
Caratteristiche neuroanatomiche.....	44
Classificazione dell'Afasia Primaria Progressiva.....	45
Criteri diagnostici e diagnosi differenziale.....	52
Genetica del disturbo linguistico.....	62
Presentazione clinica.....	63
1.4 IL LINGUAGGIO NEL DISTURBO AFASICO.....	68
Neuropsicologia del linguaggio.....	68
Concetto di doppia dissociazione in linguistica.....	70
Basi neurali di nomi e verbi.....	72
Nuovi approfondimenti all'interno del network linguistico.....	76
Processamento di nomi e verbi nell'afasia primaria progressiva.....	79
La valutazione: test linguistici per PPA.....	82
Approccio riabilitativo – Cenni.....	88
2 – OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	90

3 – PARTE SPERIMENTALE	91
3.1 MATERIALI E METODI.....	91
Campione in studio.....	91
Valutazione neuropsicologica.....	92
Compiti sperimentali: prima parte.....	103
Compiti sperimentali: seconda parte.....	108
3.2 RISULTATI.....	110
Statistiche.....	110
Analisi fra gruppi (<i>nfvPPA – svPPA – lvPPA</i>).....	111
Analisi all'interno del gruppo.....	128
4 – DISCUSSIONE	129
5 – CONCLUSIONE	136
BIBLIOGRAFIA	138
APPENDICE	151
RINGRAZIAMENTI	153

1 – INTRODUZIONE

1.1 LA DEMENZA

Definizione

La demenza è definita come un disturbo delle funzioni intellettive, acquisito e di natura organica, ad andamento progressivo ed irreversibile, caratterizzato da una compromissione della memoria a breve e a lungo termine e, almeno, di una delle funzioni cognitive superiori, quali il pensiero astratto, la capacità critica, il linguaggio, l'orientamento topografico, in assenza di alterazioni dello stato di vigilanza.

(C. Loeb et al., 2003)

Si tratta di una patologia che, come suggerito dalla stessa etimologia, si acquisisce in età adulta o comunque si instaura dopo che si è verificato uno sviluppo cognitivo normale, e che dunque non fa riferimento a situazioni di insufficienza mentale che si protraggono fin dall'infanzia. *(Spinnler et al., 1985)*

La demenza presenta un andamento evolutivo sistematicamente peggiorativo, cui si assommano nel corso del tempo notevoli disturbi di natura comportamentale e psichiatrica. Risulta dunque molto importante sottolineare che il tratto fondamentale del deterioramento mentale sia l'incompetenza cognitiva ecologica, la quale si ripercuote nell'incongruenza di alcuni comportamenti del paziente in relazione alla propria situazione sociale ed alle aspettative di chi lo circonda.

Tale disturbo ha un impatto devastante sulle attività quotidiane, sociali e lavorative dell'individuo, andando ad interferire significativamente nella sua attività lavorativa e

nelle proprie relazioni interpersonali, e determinando inoltre una compromissione della qualità di vita del paziente e dei suoi famigliari. (McKhann et al., 2011)

Si viene a configurare un quadro di demenza propriamente detto laddove:

- Viene documentato un significativo declino cognitivo in uno o più domini del soggetto, rispetto a quanto atteso in base alla sua età e scolarità, sia dalla raccolta anamnestica eseguita con paziente e caregiver, sia dalla valutazione neuropsicologica effettuata mediante test standardizzati.
- Il deficit cognitivo compromette il soggetto nell'autonomia dello svolgimento delle più comuni attività del vivere quotidiano, nel conservare un comportamento socialmente adeguato alle circostanze e nel controllo delle proprie reazioni emotive.

Criteri diagnostici

Il DSM – V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) elenca al proprio interno i criteri cui si fa riferimento nella diagnosi di demenza, i quali sono riportati di seguito:

- A. Evidenza di un modesto declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basato su:
- Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un lieve declino delle funzioni cognitive;

- Una modesta compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata;
- B. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (ad esempio è necessaria assistenza nelle attività strumentali complesse, come pagare le bollette o la gestione dei farmaci).
- C. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di delirium.
- D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (ad esempio disturbo depressivo maggiore o schizofrenia).

L'accertamento diagnostico della demenza prende le mosse da un "momento interamente ecologico nel corso del quale i congiunti ravvisano una modificazione deficitaria del comportamento." [Spinnler et al., 1996]

Nel momento in cui, durante un colloquio clinico generico, il medico è condotto a porre sospetto diagnostico di deterioramento mentale, la procedura per i successivi accertamenti, atti a porre una diagnosi definitiva, segue uno schema prestabilito. In altri termini, una volta accertato che l'impressione suscitata dai famigliari dalle modificazioni del comportamento del paziente, e la sua anamnesi recente, concordano con prestazioni cognitive alterate alle batterie testistiche, è possibile giungere ad un corretto inquadramento nosografico.

Più della metà delle situazioni cliniche associate a deterioramento mentale sono imputabili a demenze di tipo degenerativo, caratterizzate quindi dal fatto di essere, a tutt'oggi, del tutto incurabili. L'altra metà delle sintomatologie demenziali è invece associata a patologie di per sé non degenerative, a volte suscettibili di interventi

terapeutici efficaci. A questo proposito, risulta necessario stabilire con esattezza l'eziologia di uno stato dementigeno, nella speranza di poter strutturare un intervento adeguato rispetto alle cause scatenanti la malattia per potere, se non far regredire, almeno rallentare o bloccare la sintomatologia.

Le indagini cliniche ed anamnestiche aiutano anche a porre una topo-diagnosi della demenza, i.e. stabilire se il processo patologico si è sviluppato in sede corticale (come nelle demenze di Alzheimer, Pick o Creutzfeldt-Jacob) o sottocorticale (come nelle demenze lacunari, associate a patologie extrapiramidali, o seguenti a infezioni come l'AIDS). Infine, gli studi di neuroimaging possono contribuire alla formulazione di una diagnosi differenziale fra le varie forme di demenza.

Epidemiologia

Secondo il rapporto OMS e ADI (*Alzheimer's Disease International*) del 2016 la demenza, nelle sue molteplici forme, è stata definita "una priorità mondiale di salute pubblica". Le stime più recenti a livello internazionale indicano che nel mondo vi sono circa 35,6 milioni di persone affette da demenza, numero destinato a raddoppiare entro il 2030, con 7,7 milioni di nuovi casi ogni anno.

In Italia, l'incidenza annuale media è di 2-2,5 casi per 100.000 per anno nella popolazione adulta fra i 30 ed i 60 anni. I tassi salgono in modo vertiginoso attorno a valori fra i 100 ed i 170 casi per 100.000 con un incremento esponenziale positivo in parallelo con l'avanzare dell'età. La prevalenza è di circa 1-5% della popolazione sopra i 65 anni di età, che raddoppia poi ogni quattro anni, giungendo quindi a circa il 30% della popolazione all'età di 80 anni. (*Epicentro, 2018*)

Secondo i dati sopra discussi, l'età risulta dunque essere un fattore di rischio primario nello sviluppo del deterioramento mentale.

Vale a dire, quanto più la popolazione invecchia, tanto maggiore sarà la possibilità di avere pazienti che vadano incontro a patologia neurodegenerativa. Nell'ultimo secolo, inoltre, si è assistito ad un aumento dell'aspettativa di vita. L'Italia, secondo i dati ISTAT del 2016, costituisce uno dei paesi con la più alta presenza di anziani: gli ultrasessantacinquenni sono 13,4 milioni, il 22% del totale stimato in circa 60 milioni di abitanti. Risulta quindi semplice intuire come, nel nostro Paese, tale patologia sia estremamente frequente.

Un altro fattore di rischio, molto dibattuto, sembra essere il sesso. Attualmente le donne sarebbero più colpite degli uomini in ragione di 2:1. Tuttavia, questo dato potrebbe non essere legato ad una maggiore predisposizione del sesso femminile a contrarre la malattia, ma potrebbe essere imputabile alla differente attesa di vita nei due sessi. Poiché la donna, attualmente, ha una vita media maggiore dell'uomo, avrebbe più possibilità di ammalarsi proprio perché l'età slantizza la malattia. Le donne presentano infatti valori di prevalenza che variano dallo 0.7% per la classe di età 65-69 anni al 23.6% per le ultranovantenni, rispetto agli uomini i cui valori variano dallo 0.6% al 17.6% circa. (*Làdavas-Berti, 2014*)

Classificazione delle demenze

Le demenze costituiscono una realtà estremamente eterogenea e diversificata, per questo motivo anche la loro classificazione risulta complessa. Nel corso degli anni sono stati identificati una serie di percorsi neuropatologici comuni, che rendono quindi meno agevole il poter operare delle distinzioni nette. Infatti, le demenze rappresentano il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici, modificazioni neurochimiche ed interazioni con altre patologie.

È possibile classificare le demenze secondo varie modalità: in base all'età di esordio, in base alla topografia delle aree cerebrali compromesse, in base alla prognosi ed in base all'eziologia, la quale costituisce ad oggi il criterio maggiormente utilizzato.

(Mutani et al., 2012)

Sulla base dell'eziologia, infatti, le demenze possono essere classificate in:

- **PRIMARIE:** Includono quelle forme di deterioramento cognitivo la cui causa principale risiede in un processo di tipo neurodegenerativo. Si tratta di forme tipicamente evolutive, e le terapie farmacologiche attualmente disponibili sono in grado di rallentare, senza però riuscire ad arrestare, il processo di deterioramento cerebrale.
- **SECONDARIE:** Comprendono le forme di demenza la cui compromissione cognitiva è in dipendenza da cause di varia natura (ad esempio di carattere neoplastico oppure paraneoplastico): sono infatti generate da condizioni neurologiche, metaboliche, endocrine, infezioni del S.N.C., intossicazioni

ed altre patologie associate al processo di invecchiamento fisiologico. Le forme secondarie costituiscono una minoranza, e spesso sono reversibili, in quanto al trattamento adeguato e tempestivo della causa determinante può fare seguito un miglioramento notevole del quadro cognitivo e comportamentale.

Si riporta di seguito (*Tabella 1*) uno schema riassuntivo delle diverse forme di demenza secondo la classificazione su base eziologica.

DEMENZE PRIMARIE	DEMENZE SECONDARIE
<ul style="list-style-type: none"> - Malattia di Alzheimer - Degenerazione lobare fronto-temporale - Demenza da corpi di Lewy <p>Demenze associate a malattia con degenerazione neuronale primaria</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Malattia di Parkinson</i> - <i>Corea di Huntington</i> - <i>Paralisi Soprannucleare Progressiva</i> - <i>Degenerazione spino-cerebellare</i> - <i>Malattia di Hallerworden-Spatz</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Demenze Vascolari (D. multi-infartuale, D. da singoli infarti, D. da coinvolgimento di piccoli vasi, D. da ipoperfusione, D. da emorragia) - Demenze Endocrine e Metaboliche - Demenze da Agenti Tossici - Demenze da Neoplasie Cerebrali (Tumori intracranici) - Demenze da Idrocefalo Normoteso - Demenze da Traumi Cranici - Demenze da Infezioni (HIV, Morbo di Creutzfeldt-Jakob ed altre infezioni da Prioni, Meningiti Croniche, Encefaliti)

Tabella 1. *Classificazione delle demenze – (Loeb et al., 2003 – modificata)*

Neuroimaging

È un dato oramai consolidato che le demenze costituiscano un problema sanitario e sociale di estrema rilevanza. L'esistenza di un problema clinico molto complesso da gestire è anche sottolineata dalla mancanza, all'interno delle diverse strutture sanitarie, di una reale omogeneità nell'utilizzo delle metodiche di imaging sia radiologico anatomico-strutturale (TC e RM) che medico-nucleare funzionale (SPECT e PET). Si ritiene pertanto necessario definire il ruolo attuale del neuroimaging nella diagnosi clinica delle demenze.

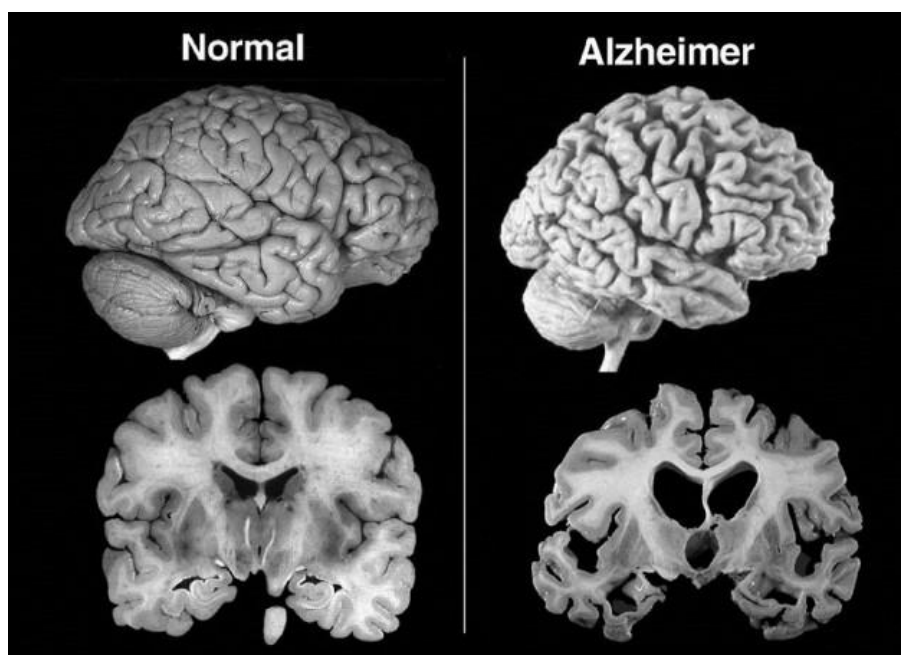
La pubblicazione in Italia nel 2010 delle linee guida per l'impiego delle tecniche di imaging nelle demenze ha rappresentato un notevole progresso nella gestione della diagnosi iniziale, diagnosi differenziale, valutazione della progressione ed efficacia del trattamento. In questa pubblicazione si raccomanda l'impiego di TC e RM strutturali nella diagnosi di sindrome dementigena. In tale fase diagnostica l'impiego delle tecniche di imaging è finalizzato all'esclusione di patologie quali tumori, ematomi subdurali e idrocefalo normoteso.

Le informazioni anatomiche ottenute con l'uso della TC e della RM (fortemente raccomandate per la diagnosi di esclusione di patologie diverse dalle demenze degenerative primarie) sono inoltre utilizzabili per confermare la diagnosi clinica di malattia di Alzheimer (AD), demenza vascolare (VD) e degenerazione lobare frontotemporale (FLD). È invece consigliato l'uso della tomografia ed emissione di positroni PET e SPECT nella diagnosi differenziale fra le diverse forme di deterioramento cognitivo (per esempio, malattia di Alzheimer e demenza da corpi di Lewy).

Nell'immagine sottostante (*Figura 1*) è rappresentato un confronto tra la risonanza magnetica di un soggetto sano ed un soggetto affetto da malattia di Alzheimer. In questo caso, la RM funzionale evidenzia in modo molto particolareggiato la struttura cerebrale, soggetta a perdita progressiva di materia grigia, dallo stadio definito "Mild Cognitive Impairment (MCI)" fino alla malattia conclamata.

È inoltre possibile osservare una perdita di spessore degli emisferi cerebrali, tipicamente documentata da una TAC (tomografia assiale computerizzata).

Figura 1. *Confronto tra un cervello sano ed un cervello di un soggetto affetto da demenza alla risonanza magnetica*



1.2 LA DEMENZA FRONTOTEMPORALE

Definizione

Per demenza frontotemporale si intende un gruppo di malattie neurodegenerative, eterogenee da un punto di vista clinico, neuroanatomico e patologico, caratterizzate da disfunzione dei lobi frontali e della porzione anteriore dei lobi temporali.

Esse si manifestano principalmente con disturbi comportamentali complessi, che colpiscono prevalentemente la condotta o il linguaggio interpersonale, ed alterazioni delle funzioni esecutive e del linguaggio, con globale conservazione della memoria, dell'orientamento topografico e delle funzioni prassiche. (*Loeb et al., 2003*)

Sebbene sostanzialmente meno comuni rispetto alla malattia di Alzheimer, i disturbi che compongono lo spettro FTD hanno un'importanza clinica e neurobiologica considerevole. Si tratta della principale demenza giovanile oltre al morbo di Alzheimer, ed ha un impatto devastante sul funzionamento sociale e lavorativo. Inoltre, una buona percentuale di casi con FTD risulta geneticamente mediata, con conseguenti implicazioni per la consulenza familiare e la diagnosi presintomatica. (*Marshall et al., 2019*)

A seconda della topografia della degenerazione cerebrale, in relazione alle aree coinvolte, tale patologia si può presentare con differenti pattern clinici, classificati in base alle loro principali caratteristiche (*Rohrer et al., 2016*):

- FTD variante comportamentale (*bvFTD*): costituisce il più comune tra i fenotipi FTD, costituendone circa il 60% dei casi; presenta un progressivo declino della

reattività emotiva e delle capacità interpersonali ed esecutive, ed è associato ad un profilo variabile di atrofia frontotemporale.

- PPA variante semantica (*svPPA*): si presenta con la perdita progressiva del vocabolario, implica una degradazione della conoscenza semantica degli oggetti sensoriali e dei concetti non verbali, oltre che delle parole; è tipicamente associata ad atrofia focale che colpisce prevalentemente il lobo temporale antero mesiale sinistro.
- PPA variante non fluente/agrammatica (*nfvPPA*): si presenta con una ridotta produzione del linguaggio motorio e nella costruzione della frase; è associata ad atrofia perisilviana relativamente focale, prevalentemente nell'emisfero sinistro.

Man mano che tali sindromi vanno incontro ad evoluzione, tendono spesso a sovrapporsi fra loro, assumendo carattere di parkinsonismo atipico (come, ad esempio, nella Paralisi Sopranucleare Progressiva [PSP] o nella Sindrome da Degenerazione Corticobasale [CBS]) oppure, meno frequentemente, di malattia del motoneurone (MND).

È stata inoltre descritta una terza sindrome di afasia progressiva, definita afasia logopenica, che costituisce tipicamente, ma non in tutti i casi, una variante di presentazione della malattia di Alzheimer. (*Marshall et al., 2018*)

Da una prospettiva neurobiologica, la demenza fronto temporale illustra gli effetti delle proteine patogene all'interno della disintegrazione selettiva degli assiemi neurali, ed ha contribuito ad approfondire e modificare la comprensione attuale dei meccanismi molecolari e di rete delle malattie neurodegenerative.

Cenni storici

Mentre delle prestazioni cliniche compatibili con FTD sono state descritte per oltre un secolo, le prime descrizioni cliniche e neuropatologiche dettagliate sono state fatte da Arnold Pick. Arnold Pick era un neurologo ceco che, nell'anno 1892, descrisse un paziente con afasia progressiva associata ad un'atrofia dei lobi frontale e temporale, fornendo la prima descrizione del concetto di "Demenza frontotemporale".

Nel 1911, Alois Alzheimer riuscì a dare una compiuta definizione neuropatologica, andando a documentare, all'interno dei neuroni di pazienti deceduti, la presenza di inclusioni argentofile citoplasmatiche, che furono in seguito definite "corpi di Pick". Per oltre un secolo, dunque, si fece riferimento ad una rara sindrome clinica caratterizzata da alterazioni comportamentali associati ad atrofia lobare ed, appunto, corpi di Pick, come una forma di demenza presenile.

Tra il 1922 e il 1929 tale patologia iniziò ad essere considerata una entità autonoma per la presenza di atrofia circoscritta e per l'assenza di placche e grovigli neurofibrillari. In questo periodo, Schneider ne descrisse due pattern caratteristici: quello "temporale" caratterizzato da compromissione del linguaggio ed associato alla presenza di parafasie, e quello "frontale", nel quale l'afasia risultava preponderante rispetto agli altri sintomi.

Nel 1975, Tissot descrisse per la prima volta le diverse fasi di progressione della patologia: una fase iniziale che esordiva con un'alterazione dell'umore con perdita degli interessi, delle abilità linguistiche ed attentive; una fase di progressione con presenza di mutismo, trascuratezza dell'igiene personale e comportamenti

inappropriati e, infine, una fase terminale cui era associata una compromissione motoria. (*Tissot et al., 1975*)

Soltanto alla fine degli anni Novanta furono rivisti e descritti dei criteri diagnostico clinici, quando lo spettro della FTD fu suddiviso nelle sue varianti comportamentale, non fluente e semantica. (*Neary et al., 1998*)

I successivi progressi hanno conosciuto tempi decisamente più rapidi, per mezzo degli aggiornamenti dei criteri diagnostici per le varianti sindromiche canoniche di FTD, la delineazione di tutti i principali substrati genetici, neuropatologici e neuroanatomici e la creazione di collaborazioni internazionali multicentriche dedicate alla diagnosi presintomatica ed alla progettazione di studi terapeutici. Tuttavia, le conoscenze a disposizione della medicina risultano sommarie, marcatori del decorso della malattia e terapie efficaci rimangono ancora sfuggenti e si trovano attualmente al centro di un immenso sforzo di ricerca internazionale. (*Rohrer et al., 2015*)

Caratteristiche epidemiologiche

Gli studi sulla prevalenza della *bvFTD* ed altre sindromi FTD sono molto impegnativi, poiché molti casi sono tuttora classificati in modo erraneo, in quanto la patologia è in gran parte ancora poco riconosciuta nelle comunità a cui tali pazienti si presentano, inclusi tribunali, consulenti, specialisti nelle dipendenze e dipartimenti delle risorse umane. Inoltre, la comunità medica non è in grado di diagnosticare la FTD in modo affidabile. (*Knopman e Roberts, 2011; Onyike e Diehl-Schmid, 2013*)

Si puntualizza, in aggiunta a ciò, che le condizioni neurologiche correlate che coinvolgono il movimento, la Paralisi Sopranucleare Progressiva, la Sindrome da Degenerazione Corticobasale e la malattia del motoneurone mostrano frequentemente sintomatologia riconducibile a FTD, ma sono raramente considerate all'interno degli studi epidemiologici.

La FTD è nota per essere la terza forma più comune di demenza di natura degenerativa, dopo la malattia di Alzheimer e la demenza da corpi di Lewy. (*Bang et al., 2015*) Knopman e Roberts riferiscono che il numero totale di casi con sindrome FTD varia da 15 a 22 casi su 100.000, e che i tassi di incidenza sono compresi tra 2,7 e 4,0 persone per anno. Si stima che, negli Stati Uniti, almeno 20.000-30.000 persone convivono con FTD.

I valori sopra riportati aumentano bruscamente fra la quinta e la settima decade ed è probabile che siano sottostimati (principalmente a causa di diagnosi errate), in particolare in età avanzata. La FTD costituisce circa il 40% dei casi di demenza ad esordio giovanile; l'esordio caratterizza solitamente la mezza età, ma varia in modo molto ampio tra la terza e la nona decade. Sembrerebbe esserci una leggera preponderanza maschile, anche se questo dato risulta variabile a seconda dei rapporti. (*Snowden et al., 2011*)

È interessante specificare che circa il 40% dei pazienti con FTD presenti una storia familiare positiva per demenza. La frequenza di tale eziologia geneticamente mediata risulta maggiore se confrontata con buona parte di altre malattie neurodegenerative. (*Riedl et al., 2014*)

È stato proposto che la presenza di dislessia superficiale (in quanto marker della vulnerabilità intrinseca del sistema linguistico) possa predisporre alla successiva comparsa di PPA, e sono stati per questo identificati alcuni fattori di rischio genetico a livello di popolazione (*Mesulam et al, 2013; Nicholson et al., 2016*); tuttavia, i fattori che promuovono la FTD sporadica rimarrebbero attualmente sconosciuti, e risultano ancora insufficienti dati epidemiologici stratificati secondo diversi gruppi etnici e socioeconomici.

Correlati istopatologici

Il meccanismo patologico comune alla base della FTD è la deposizione intracellulare di proteine aggregate in modo anomalo all'interno del tessuto neurale. Di conseguenza, le malattie dello spettro della FTD sono ad oggi definite "proteinopatie", e possono essere classificate in base ai principali costituenti delle inclusioni cellulari presenti. (*Mackenzie et al., 2016*)

Circa la metà dei casi che giungono ad osservazione nel post-mortem presentano, infatti, un deposito anormale di risposta transattiva di *DNA-binding protein 43* (TDP-43), ampiamente coinvolta nello sviluppo neuronale e soprattutto nella funzione sinaptica; tali casi sono stati associati con frequenza variabile ad inclusioni neuronali citoplasmatiche e intranucleari ed a neuriti distrofici, per cui possono essere sottoclassificati secondo la morfologia e la distribuzione laminare delle inclusioni cellulari. (*Mackenzie et al., 2011*)

Circa il 40% dei casi post-mortem presenta, inoltre, un accumulo anormale di proteina Tau associata a microtubuli iperfosforilati (MAPT), cui può essere associata

un'interruzione del trasporto assonale e del mantenimento dell'integrità neuronale. Gli aggregati di Tau vanno quindi a costituire dei filamenti anomali rettilinei di 20-25 μm , con restringimenti irregolari, differenti rispetto ai filamenti ad elica che compongono le degenerazioni neurofibrillari tipiche della malattia di Alzheimer. (Hong, 1998)

Questi casi possono essere classificati immunostochimicamente, a seconda che la proteina Tau depositata in modo anomalo contenga prevalentemente domini di legame di microtubuli a tre o quattro ripetizioni. Tale condizione va conseguentemente ad alterare il rapporto esistente fra le varie isoforme della proteina, determinandone un accumulo che favorisce la formazione delle inclusioni intracellulari. A questo proposito, si utilizza attualmente il termine "Taupatia" per indicare un gruppo di malattie sporadiche e famigliari causate da alterazioni primarie della proteina Tau.

Una piccola minoranza di casi presenta invece deposizioni di una famiglia di proteine oncogene di fusione, tipicamente coinvolte nel metabolismo di DNA ed RNA.

Alla luce delle ultime ricerche, è possibile affermare che il paradigma chiave nello spettro delle malattie neurodegenerative è la distruzione dei circuiti neurali e delle reti macroscopiche mediante la diffusione "prionica" di proteine patogene, individuata per mezzo di modelli *in vitro* e studi condotti su animali. (Warren et al., 2013)

Ciò ha condotto alla definizione delle malattie dello spettro FTD come "Nexopatie molecolari", i.e. congiunzioni specifiche di proteine patogene e caratteristiche del circuito neuronale. Tale idea ha ricevuto un discreto supporto dal modello computazionale e dagli studi di neuroimaging funzionale umano. (Georgiadis et al., 2018; Williams et al., 2018)

Tuttavia, la variazione a livello individuale e la convergenza fra i vari fenotipi man mano che la patologia va incontro ad evoluzione apporta delle notevoli complicazioni al quadro, inoltre, la corrispondenza risulta variabile in riferimento a proteine e fenotipi: mentre, ad esempio, la patologia TDP di tipo C risulta strettamente allineata con la demenza semantica, e la Taupatia a quattro ripetizioni con la PSP, la *bvFTD* è associata ad una varietà considerevole di pattern neuroanatomici e proteinopatie. Ciò fa certamente emergere la difficoltà di decostruire un fenotipo clinico complesso, motivando l'importanza della ricerca di marker fisiologici di disfunzione del circuito neurale che possono essere alla base di tali fenotipi ma, al tempo stesso, può essere di grande aiuto nella continua indagine delle patologie molecolari sottostanti.

Basi genetiche

Una parte sostanziale dello spettro FTD comprende malattie geneticamente mediate: circa il 40% dei pazienti riferisce durante il colloquio anamnestico di avere almeno un parente di primo grado affetto da una patologia dello spettro. Questa proporzione presenta variabilità tra le sindromi cliniche, la più ereditaria è la *bvFTD* e la meno ereditaria è la *svPPA*. (Rohrer et al., 2009)

Nella *bvFTD* può essere indotto un pattern di ereditarietà autosomica dominante che indica una mutazione patogena nel 10-20% dei casi. Tre principali geni causali costituiscono la grande maggioranza (>80%) dei casi di FTD familiare, con ampia variazione geografica nella frequenza relativa, probabilmente attribuibile al *Founder Effect*. Infatti, l'espansione anormale di una ripetizione di esanucleotide sull'*open reading frame* del cromosoma 9 (gene C9orf72), il fattore genetico principale

identificato più di recente, costituisce la causa più comune di FTD genetica (e MND) in tutto il mondo, rappresentando circa il 25% di FTD familiare ed il 5% di FTD apparentemente sporadica. (*Pottier et al., 2016*)

Inoltre, modificazioni nelle mutazioni del gene della progranulina (GRN) costituiscono una porzione simile di FTD familiare e dall'1% al 5% di casi apparentemente sporadici. Anche le mutazioni del gene MAPT rappresentano un numero sostanziale di casi di FTD familiare, sebbene la proporzione sia ampiamente variabile fra le serie. (*Seelar et al., 2008*)

Le mutazioni in una serie di altri geni costituiscono collettivamente una minoranza di casi di FTD familiare e, insieme a C9orf72, sono particolarmente rilevanti per lo spettro FTD-MND di sovrapposizione; di queste, le mutazioni nel gene della chinasi 1 (TBK1) legante il TANK sembrerebbero essere numericamente le più significative. (*Gijssels et al., 2015*) Le mutazioni MAPT sono associate a deposizione anormale di tau fosforilata, mentre la patologia TDP-43 si troverebbe in associazione con la maggior parte delle altre mutazioni.

Ad oggi, c'è un grande interesse nell'identificare associazioni genetiche che potrebbero agire come fattori di rischio o modificatori fenotipici per una percentuale sempre più elevata di FTD sporadica. Gli studi di associazione *genome-wide* hanno identificato diversi fattori potenzialmente rilevanti, di cui i più caratterizzati sono le varianti in TMEM106B.

Neuroanatomia

La diagnosi accurata delle sindromi di FTD è piuttosto impegnativa, in effetti accade molto spesso che la “sovrainterpretazione” dello stato di atrofia generale al neuroimaging conduca a diagnosi spuria di FTD. È necessario un esame neurologico dettagliato, allo scopo di identificare i deficit extrapiramidali o i motoneuroni associati che si sviluppano frequentemente durante il decorso della malattia. Gli studi mediante neuroimmagini, idealmente attraverso risonanza magnetica (MRI) e con successiva interpretazione da parte di un osservatore esperto, sono essenziali per corroborare l'iniziale impressione a letto del paziente.

Ove disponibile, una valutazione neuropsicologica è molto preziosa, in quanto costituisce un elemento chiave nell'individuare i core deficit e la loro evoluzione nel tempo, tanto da poter essere decisiva in casi clinicamente ambigui, ed è inoltre essenziale per indagare i deficit cognitivi associati che aiutano nella definizione del fenotipo.

Come puntualizzato in precedenza, la demenza frontotemporale comprende sindromi cliniche estremamente eterogenee fra loro, sebbene queste siano sempre associate ad una degenerazione cerebrale a carico delle aree frontali e temporali, spesso asimmetrica.

Tendenzialmente, si assume che laddove la degenerazione riguarda i lobi frontali, le regioni più coinvolte sono quelle frontobasali alla convessità, con risparmio della corteccia motoria che risulta visibilmente più integra rispetto alle circonvoluzioni

anteriori. Laddove sono i lobi temporali ad essere interessati, la degenerazione comprende in particolare le regioni inferiori e laterali. (*Snowden et al., 1996*)

Per quanto riguarda la prima variante, ovvero la *bvFTD*, la risonanza magnetica cerebrale alla presentazione mostra generalmente un grado di atrofia del lobo frontale e/o temporale, ma esso varia ampiamente in relazione a gravità e distribuzione regionale, all'interno e tra gli emisferi cerebrali, ed è modulato in modo importante dalla patologia molecolare sottostante. Tale variabilità è stata mappata su sotto-sindromi clinico anatomiche discostate dalla *bvFTD*, sebbene con un'ampia sovrapposizione nei singoli pazienti. (*Whitwell et al., 2009*) Fra queste, risulta degna di nota una sindrome associata ad atrofia focale del lobo temporale destro, con profonda perdita di reattività e consapevolezza emotiva, ipocondria e difficoltà di carattere topografico; l'incapacità di riconoscere volti famigliari (*prosopagnosia*) può costituire una caratteristica principale, come componente di un deficit più ampio dell'elaborazione del segnale sociale, il quale si estende anche a risposte fisiologiche anormali, e che, man mano che la sindrome si evolve, tende a sovrapporsi sempre più alla *svPPA*. (*Marshall et al., 2018*)

Dunque, laddove la risonanza magnetica nella *bvFTD* possa inizialmente risultare inconcludente, studi seriali di risonanza ad intervalli annui possono documentare una progressiva atrofia cerebrale e corroborare una impressione clinica di deterioramento. Il neuroimaging funzionale (ad esempio, la tomografia ad emissione di positroni di fluorodeossiglucosio [FDG-PET]) ha un ruolo limitato all'interno della diagnosi, sebbene possa occasionalmente rivelare un ipometabolismo regionale.

Il fenotipo clinico di *svPPA*, invece, è solitamente associato ad atrofia cerebrale asimmetrica focale che colpisce prevalentemente i lobi temporali anteromediali ed inferiori, di norma più marcati a sinistra. Si denota un importante coinvolgimento del polo temporale, che mostra un tipico aspetto a "lama di coltello" a causa della marcata degenerazione rotatoria, dell'amigdala, dell'ippocampo anteriore e del giro fusiforme.

All'interno della variante agrammatica, ovvero la *nfvPPA*, è possibile riscontrare la presenza di diversi segni di carattere extrapiramidale, i quali indicano la diffusione della malattia all'interno delle reti corticali perisilviane e cortico-sottocorticali. La risonanza magnetica cerebrale mostra tipicamente atrofia asimmetrica del giro frontale inferiore, dell'insula, e del giro temporale superiore anteriore, più marcata a sinistra; tuttavia, i singoli pazienti mostrano profili atrofici ampiamente variabili in gravità ed estensione corticale posteriore. (*Rohrer et al., 2010*)

Si puntualizza che, sebbene la *nfvPPA* abbia sostanzialmente meno probabilità di essere geneticamente mediata rispetto alla *bvFTD*, le mutazioni causali sono ben documentate e dovrebbero essere sospettate laddove vi sia una storia familiare rilevante, un profilo MRI suggestivo o una sindrome afasica mista "complessa" (associata, in particolare, a mutazioni del gene *GRN*).

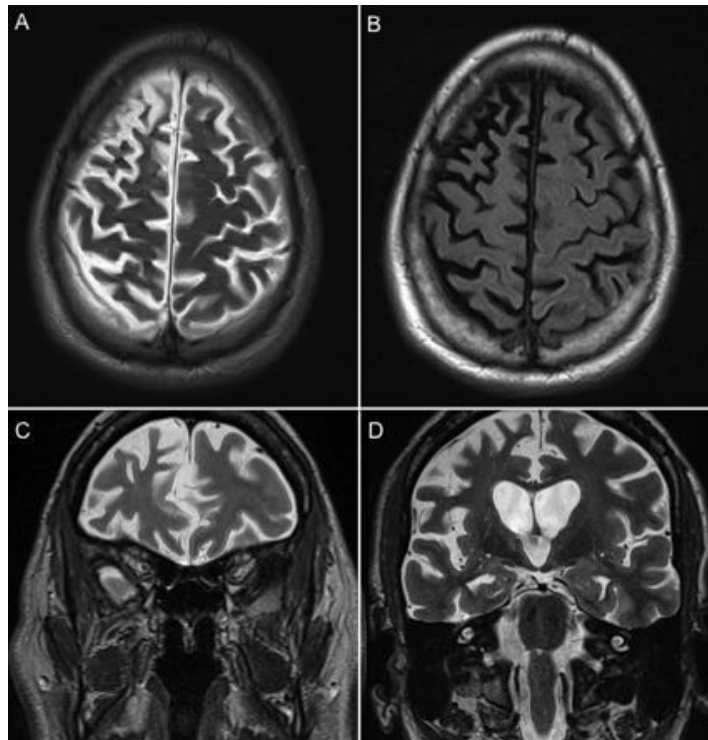


Figura 2. *Risonanza magnetica di un individuo affetto da FTD variante comportamentale*

Clinica

Segni e sintomi dei soggetti affetti da FTD sono variabili da individuo a individuo, e dipendono principalmente dalle aree cerebrali maggiormente compromesse.

FTD variante comportamentale (bvFTD)

Questa sindrome è caratterizzata da un declino precoce e progressivo delle capacità interpersonali ed esecutive e da perdita di consapevolezza sociale ed emotiva. Infatti, gli attuali criteri diagnostici (*Rascovsky et al., 2011*) mettono in primo piano diversi domini del cambiamento comportamentale e della personalità derivanti dalla storia

personale del soggetto, in particolare disinibizione sociale, apatia e abulia (perdita di motivazione e di iniziativa), ottundimento emotivo con perdita di empatia, routine verbali e motorie perseveranti, stereotipate e compulsive (ad esempio conteggio e riordino), iperoralità e comportamento alimentare alterato con tendenza alla gola e ai dolci.

La *bvFTD* è una sindrome molto diversificata, sia clinicamente che neurobiologicamente. I sintomi comportamentali sono tipicamente variabili nel tempo; la sindrome si presenta comunemente in forma frammentaria, molti pazienti ottengono risultati positivi nei test neuropsicologici formali di funzioni esecutive, per cui le caratteristiche più significative sono piuttosto difficili da essere inquadrare clinicamente. I soggetti che presentano questa variante, comunque, possono manifestare tre differenti sindromi cliniche, legate ad una compromissione delle aree prefrontali: la forma disinibita, la forma stereotipica e la forma apatica.

La compromissione di tali aree provoca la comparsa di differenti disturbi che possono riguardare l'attenzione, la pianificazione ed il problem solving, l'astrazione, l'affettività e l'emotività. (*Luria, 1966*) La maggior parte dei sintomi sono osservabili in seguito a delle degenerazioni frontali, poiché si assiste frequentemente a delle presentazioni cluster, per cui è stato possibile stilare una classificazione. (*Damasio, 1990*)

Nella **forma disinibita**, il paziente perde il proprio autocontrollo, diventa incapace di adottare comportamenti adeguati agli scopi da perseguire e la sua condotta risulta socialmente inappropriata. La sua emotività appare molto labile e, nel corso della malattia, il suo atteggiamento si presenta progressivamente sempre più fatuo, disinibito ed impulsivo. Vengono a mancare le capacità di astrazione e di giudizio,

e si verificano dei cambiamenti del comportamento alimentare, che comprendono iperfagia, modificazioni delle preferenze di cibi ed un aumento del consumo di alcool e sigarette.

Nella **forma stereotipica**, sono presenti disturbi attentivi caratterizzati da una spiccata dipendenza dalle interferenze esterne ed interne che il soggetto non riesce più a controllare o ad inibire; a questo si associa un tipico comportamento di utilizzazione, che può essere descritto come la tendenza continua di un soggetto ad afferrare oggetti presenti nel proprio campo visivo in maniera impulsiva e spesso inappropriata. Un'altra caratteristica peculiare di questa forma è la presenza di comportamenti ossessivo-compulsivi che possono a volte sfociare in veri e propri rituali. Tali disturbi compromettono la capacità del soggetto di stabilire adeguati rapporti sociali e di eseguire attività finalistiche, andando molto spesso a limitare anche lo svolgimento delle più comuni attività quotidiane.

Per quanto riguarda la **forma apatica**, essa è invece caratterizzata dalla presenza di inerzia (motoria e verbale), apatia e disinteresse per sé e per gli altri. Inoltre, il soggetto tende ad avere scarsa motivazione, ipo-affettività con condotte di evitamento ed un comportamento definito da alcuni autori "pseudodepressivo".

PPA variante semantica (svPPA)

Il segno distintivo di questa sindrome è la progressiva disgregazione della memoria semantica, ovvero quel sistema di memoria che va a mediare la conoscenza cumulativa di parole, oggetti e concetti (al contrario, la memoria episodica, alla quale sono ascrivibili eventi autobiografici, è particolarmente colpita nella malattia di Alzheimer). La *svPPA* si manifesta con una progressiva riduzione del vocabolario:

vi è una storia di “dimenticanza dei nomi degli oggetti”, inquadrabile come anomia, e una tendenza a regolarizzare i termini secondo la loro ortografia superficiale. L’eloquio del paziente, almeno in fase iniziale, si considera conservato, risulta infatti scorrevole e ben strutturato. Tuttavia, la crescente dipendenza da circonlocuzioni ed approssimazioni superficiali e sempre meno precise, rende nel tempo la conversazione priva di sostanza. L’evoluzione del deficit semantico non verbale potrebbe inoltre condurre a prosopagnosia ed agnosie visive e sensoriali.

PPA variante non fluente/agrammatica (nfvPPA)

Questa variante colpisce principalmente il linguaggio in produzione, e si presenta con un eloquio stentato, esitante e mal costruito. Vi è una progressiva compromissione della fluency del parlato, con un linguaggio agrammatico e ricco di parafasie fonemiche (i.e. sostituzioni, inversioni o delezioni di fonemi). Man mano che la malattia si evolve, risultano generalmente presenti nella produzione scritta del paziente errori grammaticali e di ortografia, e la comprensione di messaggi più complessi si riduce, riflettendo i deficit della grammatica ricettiva o dell’elaborazione uditiva centrale. (Josephs et al., 2006) Possono inoltre esserci complicazioni frequenti come disfunzione esecutiva, apatia e depressione (che riflettono l’intuizione conservata), sebbene in molti pazienti lo stato cognitivo generale risulti preservato.

Per approfondimenti riguardanti le varianti linguistiche, si rimanda al successivo capitolo.

Si ricorda, inoltre, che vi sono anche manifestazioni di FTD più atipiche, come quella associata al parkinsonismo, in cui coesistono disturbi comportamentali e segni piramidali ed extrapiramidali, oppure quella associata alla malattia del motoneurone,

la cui clinica coincide con altre forme di FTD, in cui le manifestazioni neuropsicologiche sono variabili, seppure generalmente di tipo comportamentale.

Criteria diagnostici

La diagnosi fra le differenti forme di FTD viene posta mediante una accurata indagine anamnestica ed una approfondita valutazione neuropsicologica, corroborate da studi di neuroimaging ed, eventualmente, da ricerche in riferimento a mutazioni genetiche.

Ad esempio, la maggior parte dei pazienti con *bvFTD* presenta mancanza di comprensione e insorgenza graduale. Per questo motivo, nella valutazione di un paziente con sospetta *bvFTD*, è estremamente importante intervistare i caregiver in merito ai cambiamenti nel comportamento e nella cognizione del paziente (*Cerami e Cappa, 2013; Pressman e Miller, 2014*).

Una diagnosi impropria e poco precisa costituisce un ostacolo importante per i pazienti e per i loro familiari, e conduce spesso alla messa in atto di trattamenti inappropriati e potenzialmente dannosi. Accade frequentemente che i caregivers dei pazienti con FTD riferiscano che il ritardo nella corretta diagnosi costituisce uno degli aspetti maggiormente frustranti nella loro esperienza.

Nel 2011, l'International Behavioral Variant FTD Consortium (FTDC) ha utilizzato casi patologicamente confermati di FTLD allo scopo di sviluppare criteri clinici sensibili e specifici per la diagnosi di *bvFTD*, rendendo possibile una diagnosi più accurata (*Rascovsky et al., 2011*), i quali sono stati riportati nella tabella che segue (*Tabella 2*).

I criteri di ricerca internazionale per *bvFTD* hanno enfatizzato sei sintomi fondamentali per la diagnosi e la presenza di tre di essi è sufficiente per una diagnosi di *bvFTD* possibile. La *bvFTD* probabile sarà considerata in presenza di un significativo declino funzionale e di reperti di imaging compatibili con la malattia o una mutazione genetica causale nota. Infine, la diagnosi di *bvFTD* definitiva viene data se i criteri possibili e probabili sono supportati da un riscontro di patologia FTLD.

I. Disturbo neurodegenerativo:

Deterioramento progressivo del comportamento e/o delle capacità cognitive (rilevabile dall'osservazione clinica e/o dalla raccolta anamnestica)

II. bvFTD possibile: Presenza di almeno uno fra i seguenti sintomi, purché persistenti o ricorrenti e non isolati o sporadici.

A. Insorgenza precoce di disinibizione. Almeno uno tra:

- Comportamento sociale inappropriato
- Perdita delle buone maniere
- Impulsività

B. Insorgenza precoce di apatia o inerzia

C. Insorgenza precoce di perdita di empatia. Almeno uno tra:

- Disinteresse verso i sentimenti e/o i bisogni altrui
- Perdita degli interessi nei confronti del mondo esterno e delle relazioni interpersonali

D. Insorgenza precoce di comportamenti perseverativi, stereotipati o compulsivi/ritualistici. Almeno uno tra:

- Semplici movimenti ripetitivi
- Comportamenti complessi compulsivi o ritualistici
- Stereotipie verbali

E. Iperoralità e cambiamento delle abitudini alimentari. Almeno uno tra:

- Cambiamento delle preferenze alimentari
- Tendenza ad abbuffarsi, aumentato consumo di alcool o sigarette
- Iperoralità con eventuale ingestione di cose non commestibili

F. Sindrome disesecutiva con intatte funzioni mnesiche ed abilità visuo-percettive

<p>III. bvFTD probabile. Tutti i criteri devono essere soddisfatti:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Criteri diagnostici per <i>bvFTD</i> 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. Referti di neuroimaging compatibili con <i>bvFTD</i>. Almeno uno tra: <ul style="list-style-type: none"> C.1 Atrofia frontale e/o temporale anteriore alla TC o alla RM C.2 Ipometabolismo frontale e/o temporale anteriore alla PET o alla SPECT
<p>IV. bvFTD con associata Degenerazione del lobo frontotemporale:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Devono essere soddisfatti i criteri diagnostici per la <i>bvFTD</i> possibile o probabile B. Evidenza istopatologica di FTLD all'esame autoptico C. Presenza di una mutazione genetica responsabile di FTLD
<p>V. Criteri di esclusione per la bvFTD:</p> <p>I criteri A e B devono essere assenti da ogni tipologia di diagnosi, mentre il criterio C può essere presente alla diagnosi di <i>bvFTD</i> possibile ma non in quella di <i>bvFTD</i> probabile</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 bvFTD*

Per i criteri diagnostici di *svPPA* e *nfPPA* si rimanda al successivo capitolo, dedicato all'Afasia Primaria Progressiva, argomento di questo progetto di tesi.

1.3 L'AFASIA PRIMARIA PROGRESSIVA

Definizione

L'Afasia Primaria Progressiva (PPA) è una sindrome neurologica, caratterizzata da aspetti clinici polimorfi che si presentano collettivamente con una degenerazione relativamente focale dei sistemi cerebrali che governano il linguaggio.

Un individuo che mostra segni di PPA è solitamente caratterizzato da un esordio insidioso, con una progressione graduale della disabilità linguistica, a causa della quale si rilevano difficoltà nella ricerca di parole, nell'uso, nella comprensione o nella costruzione di una frase. In questa patologia, infatti, la compromissione linguistica costituisce la caratteristica dominante nell'interruzione delle attività quotidiane del paziente, e solitamente tale disturbo si attribuisce solamente al processo in corso, di carattere neurodegenerativo e progressivo.

La PPA appartiene al quadro delle atrofie corticali progressive, in cui è riscontrata l'alterazione di una funzione cognitiva senza che sia presente demenza per almeno due anni. La competenza linguistica può risultare destrutturata nei suoi livelli fonologici, lessicali, semantici e sintattici, sul versante orale o scritto; l'eloquio può presentarsi in forma fluente oppure non fluente, e può interferire in modo più o meno significativo con la comprensione di parole.

Secondo gli attuali criteri diagnostico-clinici, la PPA è caratterizzata da tre varianti, le quali sono: PPA non fluente/agrammatica, semantica e logopenica, le quali evidenziano, rispettivamente, errori nel parlato o agrammatismo, alterazione della

denominazione e della comprensione di singole parole, ed errori fonologici e disturbo della ripetizione di frasi. (*Gorno-Tempini et al., 2011*)

Queste tipologie di compromissione vengono identificate frequentemente dal punto di vista comportamentale, utilizzando compiti specifici del linguaggio, che si concentrano sull'analisi di una molteplicità di aspetti.

Inoltre, la PPA può essere indagata clinicamente in base al volume della materia grigia cerebrale e delle atrofie a seconda delle diverse aree specifiche del linguaggio. Tipicamente, le zone di atrofia sono collocate nella regione perisilviana sinistra, nei lobi temporali anteriori e nei gangli della base dei pazienti affetti. (*Gorno-Tempini et al., 2004*) A ciascuna componente della rete neurale è attribuita una relativa specializzazione in riferimento agli aspetti individuali del linguaggio: ciò significa che variazioni in corrispondenza del picco della regione atrofica, oppure variazioni riferite ai *cluster* dei deficit afasici tipici costituiscono la base per la suddivisione dei pazienti con PPA a seconda dei pattern caratteristici di atrofia. Dunque, tali varianti risultano caratterizzate da differenti modelli linguistici e neuropsicologici basati su una diversa neurodegenerazione topografica cerebrale.

A questo proposito, è possibile affermare che le correlazioni anatomico-cliniche nei pazienti con queste varianti della malattia hanno portato a nuove intuizioni in riferimento all'organizzazione del network linguistico su larga scala nel cervello umano. Ad esempio, il lobo temporale anteriore sinistro, che in origine non era considerato appartenente alla rete linguistica classica, ha dimostrato di svolgere un ruolo fondamentale nella comprensione di parole e nella denominazione di oggetti.

Per effettuare diagnosi di PPA è richiesto un follow-up per un minimo di due anni. È importante sottolineare che pazienti con sintomi afasici riconducibili a deficit cognitivo non possono essere classificati all'interno della PPA, per via del fatto che tali sintomi potrebbero appunto costituire il risultato di una capacità di elaborazione cognitiva compromessa. Allo stesso modo, se un individuo non presenta sintomatologia afasica, ma ha un disturbo di linguaggio, non è possibile sostenere che abbia la PPA. (*Mesulam MM 2001, 2003*)

Sebbene la letteratura afasiologica sia ricca di segnalazioni rispetto ai danni cerebrali responsabili di vari tipi di PPA, ad oggi non è disponibile una spiegazione accertata sul fatto che la PPA sia una condizione patologica indipendente oppure una sindrome atipica di altre malattie neurodegenerative. Infatti, la PPA condivide delle caratteristiche patologiche con la malattia di Alzheimer, la degenerazione lobare fronto-temporale (FTLD) con Taupatia e con la FTLD con presenza di precipitati della proteina TDP-43. (*Mesulam MM, 2013*)

Dunque, nonostante la distribuzione delle patologie associate a PPA risulti molto eterogenea e unicamente complessa, è comunque possibile affermare che essa sia determinata da disturbi neurofisiologici che vadano ad influenzare selettivamente la rete linguistica del cervello.

Cenni storici

Sin dall'Ottocento, sono state descritte forme degenerative atipiche, caratterizzate da un esordio non amnesico focale, ma interessanti il linguaggio, l'analisi visiva e visuo-spaziale, il riconoscimento dei volti, etc. (*Denes et al., 1996*)

I deficit progressivi di linguaggio, associati ad atrofia della regione frontale e temporale dell'emisfero sinistro, vennero descritti per la prima volta nel 1892 da Pick (ed in seguito, da Serieux nel 1893) con il termine di "demenza presenile"; tale sindrome degenerativa focale, si caratterizzava, oltre che per la localizzazione fronto-temporale delle lesioni atrofiche, anche per il rigonfiamento delle cellule corticali e per la presenza di inclusioni argentofile, chiamate appunto corpi di Pick.

Dopo più di 70 anni dai primi casi storici, nel 1982, l'americano Marek-Marsel Mesulam descrisse una serie di casi caratterizzati da un deficit linguistico lentamente ingravescente, coniando successivamente la definizione di Afasia Progressiva Primaria (PPA). (*Mesulam, 1982*)

Nel 1989, Snowden descrisse per la prima volta un quadro sintomatologico, che definì "demenza semantica", all'interno del quale il disturbo di linguaggio si manifestava in un contesto di relativo risparmio delle altre funzioni cognitive; nel linguaggio spontaneo e nei compiti di denominazione, oltre agli errori fonemici, più o meno evidenti, venivano descritte parafasie semantiche, anomie, latenze e, nei casi maggiormente gravi, neologismi e gergo verbale. La produzione scritta risultava qualitativamente simile a quella orale ed almeno altrettanto compromessa. (*Snowden, 1989*)

Successivamente, Grossman descrisse un quadro clinicamente differente, che definì “afasia progressiva non fluente”, caratterizzato da eloquio ridotto, aprassia bucco-facciale e produzione agrammatica; la comprensione poteva sembrare normale in conversazione riguardo argomenti familiari, ma risultava spesso francamente compromessa per ordini di difficoltà crescente e frasi dalla struttura sintattica complessa. (*Grossman M, 1996*)

Nel 1998, Neary descrisse tre diverse forme di decadimento cognitivo, caratterizzate da fenotipi clinici differenti ma con il medesimo substrato anatomico: atrofia lobare relativamente circoscritta al lobo frontale e temporale:

1. Demenza fronto temporale caratterizzata clinicamente da:
 - Precoci alterazioni comportamentali e della condotta sociale
 - Appiattimento affettivo, ritiro sociale, apatia
 - Deficit attentivi, perdita di *insight*

2. Demenza semantica caratterizzata da predominante deficit nella comprensione del linguaggio con relativa conservazione della memoria episodica.

3. Afasia progressiva non fluente, in cui il deficit linguistico si caratterizza per la presenza di linguaggio ridotto, eloquio stentato, anartria, aprassia verbale e scarsa iniziativa verbale (*Neary et al., 1998*).

In seguito, negli anni successivi, i casi di PPA vennero generalmente categorizzati come afasia semantica o come afasia progressiva non fluente. Tuttavia, alcuni pazienti affetti da disturbo del linguaggio a carattere progressivo non rientravano in questa classificazione, per cui Gorno-Tempini descrisse una terza variante, che definì afasia progressiva logopenica. In tali pazienti, la produzione orale appariva fluente, in assenza di aprassia bucco-facciale o franco agrammatismo, tuttavia il linguaggio spontaneo risultava caratterizzato da frequenti interruzioni dovute alle *conduites d'approche*.

La produzione appariva inoltre caratterizzata da parafasie fonemiche e sporadiche anomalie; la ripetizione era compromessa sia per singole parole che per frasi complesse; tale deficit, relativamente selettivo a carico della ripetizione, risultava in netto contrasto con la comprensione che, seppure clinicamente buona, non risultava mai totalmente integra se indagata con prove strutturate e maggiormente complesse. (Gorno-Tempini, 2011)

Infine, un gruppo internazionale di clinici esperti in disturbi progressivi del linguaggio, si riunì per tre volte fra il 2006 ed il 2009, con lo scopo di creare una classificazione definitiva della PPA e delle sue varianti, utilizzando come punto di partenza i criteri esistenti in letteratura (Mesulam, 2003), ma integrandoli alla luce delle informazioni fornite dalle strumentazioni più recenti come neuroimaging e dosaggio liquorale.

Epidemiologia

Considerata inizialmente rara, l'afasia primaria progressiva è ad oggi riconosciuta con crescente frequenza come una delle principali forme di demenza. Nell'intervallo di 5 anni dal 2001 al 2005, sono stati pubblicati 180 articoli scientifici che riportavano la sigla "PPA" nel titolo oppure nell'*abstract*. Questo dato è aumentato a 9000 durante i successivi cinque anni, dal 2011 al 2015.

Il vero significato di questi disturbi è stato dunque apprezzato solo di recente (*Warrington EK, 1975; Mesulam MM, 1982*), ed il paradigma della degenerazione selettiva della rete cerebrale causata dalla diffusione di proteine patogene ha modificato le attuali conoscenze riguardo le malattie neurodegenerative. (*Warren et al., 2013*) Tuttavia, nonostante il recente interesse da parte della letteratura scientifica (*Grossman M, 2010; Mesulam et al., 2014*) e questa crescente consapevolezza, i pazienti con PPA rimangono meno considerati rispetto a pazienti con demenza amnestica tipica ed afasia causata da ictus. Infatti, le demenze caratterizzate da un esordio con disturbo di linguaggio restano ancora una grande sfida per molti medici nella diagnosi e nella loro gestione.

La prevalenza stimata della PPA è di all'incirca tre casi su 100.000 (*Magnin et al., 2016; Patterson et al., 2016*), in quanto la patologia sottostante è eterogenea e generalmente inaccessibile, e le funzioni principalmente mirate sono complesse nella loro unicità. Tuttavia, questo dato potrebbe essere messo in discussione nei prossimi anni, per via di una serie di circostanze che conducono gli specialisti ad escludere la PPA formulando diagnosi a volte improprie.

Ad oggi, infatti, si ritiene che vi sia un certo scetticismo in riferimento al fornire servizi di logopedia o altra terapia linguistica ad individui che presentino malattie di carattere progressivo (*Murray et al., 2016*); sebbene i rapporti riguardo a trattamenti linguistici della PPA vengano pubblicati con frequenza crescente, i resoconti sono principalmente basati su casi singoli o piccoli gruppi, in modo che ci sia una scarsità di dati sulla generalizzazione e sugli effetti di mantenimento. (*Croot et al., 2009; Farrajota et al., 2012*) Sono ad oggi in corso sfide complesse a livello medico, all'interno delle quali medici e famiglie possono essere indebitamente preoccupati sulla questione del "si tratta di PPA o malattia di Alzheimer (AD)" non rendendosi conto che molto spesso possano essere entrambi presenti. In effetti, una forma atipica di AD caratterizza circa il 40% dei casi in cui è presente PPA. Molto spesso si tende a trascurare questo fatto, in modo tale che i pazienti con PPA vengano esclusi dagli studi clinici progettati per trattare l'AD. (*Rogalski et al., 2016*)

È comunque un dato di fatto che vale la pena lottare per una diagnosi clinica accurata, seppure impegnativa, dell'afasia primaria progressiva: tali pazienti ne sono spesso colpiti nella tarda mezza età, con particolare riferimento alla sesta ed alla settima decade, con implicazioni devastanti per la vita familiare, il lavoro ed il funzionamento sociale.

Caratteristiche neuroanatomiche

La PPA è conseguente ad un danno del tessuto cerebrale deputato al linguaggio. La sua caratteristica distintiva è la degenerazione asimmetrica dell'emisfero sinistro. L'asimmetria può essere piuttosto pronunciata, mentre l'emisfero controlaterale può apparire intatto durante i primi anni. All'interno del network linguistico, la degenerazione può inglobare l'area "di Broca" nel giro frontale inferiore (IFG) e l'area "di Wernicke" nel giro temporale superiore (STG).

Può essere coinvolto anche il lobo temporale anteriore, fino alla regione polare. La distribuzione della neurodegenerazione, solitamente identificata nella forma dei siti di atrofia individuati mediante imaging strutturale, determina la natura dell'afasia risultante.

In pazienti di cui le scansioni strutturali appaiono normali al momento dell'insorgenza dei sintomi, le scansioni PET SPECT o FDG possono mostrare una diminuzione del flusso sanguigno e del metabolismo nelle aree correlate al linguaggio nell'emisfero dominante. (*Mesulam MM et al., 2012*) Tuttavia, le scansioni MRI, TC e persino PET nelle fasi iniziali possono risultare totalmente regolari e condurre il medico ad attribuire la sintomatologia ad ansia, disfunzione laringea o altri fattori non neurologici. Si precisa, inoltre, che in circa il 40% dei mancini, la predominanza linguistica si trova nell'emisfero destro, e può condurre ad una PPA causata da atrofia asimmetrica dell'emisfero destro. Raramente una disfunzione dell'emisfero destro può provocare una PPA "crociata" nei destrimani.

Le componenti corticali del network linguistico sono interconnesse per mezzo del fascicolo arcuato, il fascicolo uncinato, il fascicolo longitudinale inferiore, il tratto

obliquo ed il fascicolo fronto-occipitale inferiore, ed anche tali percorsi assionali possono andare incontro a cambiamenti di carattere neurodegenerativo nella PPA. (Catani et al., 2003)

Classificazione dell'Afasia Primaria Progressiva

Le sindromi dell'afasiologia classica erano quasi interamente basate su pazienti con ischemia cerebrale, in cui l'esordio è improvviso e dove la sostanza grigia e bianca profonda possono essere entrambe danneggiate con la stessa gravità. Al contrario, diverse malattie neurodegenerative distruggono selettivamente la corteccia cerebrale e mostrano anche un decorso progressivo che comprende sia fenomeni degenerativi che compensatori. Inoltre, la PPA può anche insorgere attraverso la neurodegenerazione selettiva di aree che sono relativamente immuni agli incidenti cerebrovascolari. Questi sono solo alcuni dei motivi per cui la caratterizzazione dei disturbi del linguaggio nella PPA richiede un nuovo sistema di classificazione ed una visione leggermente rivista rispetto all'organizzazione del network linguistico. Secondo la pratica corrente, la compromissione linguistica nella PPA è classificata secondo tre modelli principali: non fluente-agrammatico, semantico e logopenico.

La caratteristica principale della variante non fluente-agrammatica (*nfvPPA* o PPA-G) è una distorsione nella costruzione di parole e frasi che si manifesta mediante una sintassi irregolare delle parole, un utilizzo distorto delle terminazioni delle parole e un uso improprio di pronomi ed omissione di piccole parti grammaticali come articoli e preposizioni. In casi lievi, tali anomalie possono emergere solo nella scrittura. La maggior parte dei pazienti agrammatici mostra anche una scarsa fluency del

linguaggio, come se ogni parola richiedesse uno sforzo ulteriore per essere recuperata e prodotta, anche in assenza di disartria: l'eloquio è stentato, con errori e distorsioni dei suoni del parlato nella produzione linguistica. Essi esprimono difficoltà nella comprensione di frasi sintatticamente complesse, mentre risulta inalterata la comprensione di singole parole e la conoscenza di oggetti.

La caratteristica anatomica maggiormente distintiva di tale pattern è la presenza di siti con picchi atrofici nella zona deputata al linguaggio, nel giro frontale inferiore (IFG), dove si trova anche l'area di Broca. Queste regioni del cervello svolgono un ruolo fondamentale nell'output linguistico, nella programmazione del linguaggio motorio e nell'elaborazione delle frasi. Ulteriori siti con picchi di atrofia possono essere localizzati nelle parti più dorsali e mediali della corteccia frontale posteriore, dove è collocata la giunzione temporo-parietale (TPJ).

Le caratteristiche principali del sottotipo semantico (*svPPA* o *PPA-S*) includono menomazioni importanti nella denominazione di oggetti e della comprensione di parole (specialmente a bassa frequenza d'uso) con un background di fluenza e grammatica preservate. Inizialmente, la comprensione relativamente preservata dell'eloquio spontaneo (in parte dovuta alla capacità del paziente di saper cogliere segnali contestuali) contrasta nettamente con i gravi deficit nella comprensione di nomi che denotano oggetti, in particolare animali, frutta e verdura.

La compromissione iniziale di comprensione e denominazione illustra tipicamente il fenomeno dell'inferenza tassonomica, per cui le parole sono intese ad un livello di significato generico ma non specifico. Una analoga menomazione nella fase di traslazione di percezioni e pensieri in parole conduce a parafasie semantiche ed

a vaghezza del contenuto del discorso. Con il progredire della patologia, la compromissione della comprensione si estende a tutte le classi di parole e frasi. La ripetizione di parole e la componente motoria del linguaggio risultano risparmiate, tuttavia si osservano comunemente dislessia superficiale e disgrafia (incapacità di leggere o scrivere parole che hanno una fonologia irregolare). Nei pazienti di questa variante, l'atrofia coinvolge porzioni dei lobi temporali anteriori, l'amigdala, il giro temporale, il giro fusiforme e parte dell'insula, dei nuclei caudati e della regione ventromediale. Il profilo atrofico mostra un chiaro gradiente all'interno del lobo temporale, con la degenerazione del polo "a lama di coltello", con un relativo risparmio del giro temporale superiore e delle cortecce temporali posteriori.

Il sottotipo logopenico (*lvPPA* o *PPA-L*) è caratterizzato da variabili interruzioni della fluency su un background di grammatica e comprensione preservate. Il paziente può risultare fluente se gli viene concesso di impegnarsi in generalità e semplici compiti, ma inizia a mostrare frequenti esitazioni nella ricerca di parole nel momento in cui è necessario utilizzare termini specifici o parole utilizzate raramente. Molti pazienti aggirano tali blocchi di recupero mediante delle circonlocuzioni, ma ad un ascoltatore attento risulta presente una semplificazione dell'output ed una vaghezza nel significato del discorso. I disturbi della denominazione di oggetti (anomie), basati su errori di recupero di singole parole, sono solitamente presenti e possono provocare parafasie fonologiche. È stata inclusa come criterio necessario per la diagnosi basata sulla ricerca di questo sottotipo anche l'alterazione della ripetizione, tuttavia questa caratteristica può presentarsi in forma così lieve che la sua inclusione come criterio fondamentale potrebbe dovere essere riconsiderata.

Nel modello anatomico distintivo nella *lvPPA*, l'atrofia risulta molto più pronunciata nelle parti posteriori della rete linguistica rispetto a quelle anteriori. I siti con picchi atrofici comprendono la corteccia temporale posteriore, inclusi STG e TPJ, dove il lobulo parietale inferiore si unisce alle parti posteriori del giro temporale medio e superiore. Questo locus potenzialmente spiega molte caratteristiche del fenotipo linguistico, poiché le cortecce temporali posteriori superiori e parietali inferiori sono intimamente coinvolte nella decodifica dei suoni del linguaggio e nella attivazione delle rappresentazioni fonologiche per collegare le memorie semantiche verbali all'output linguistico. (Giannini et al., 2017)

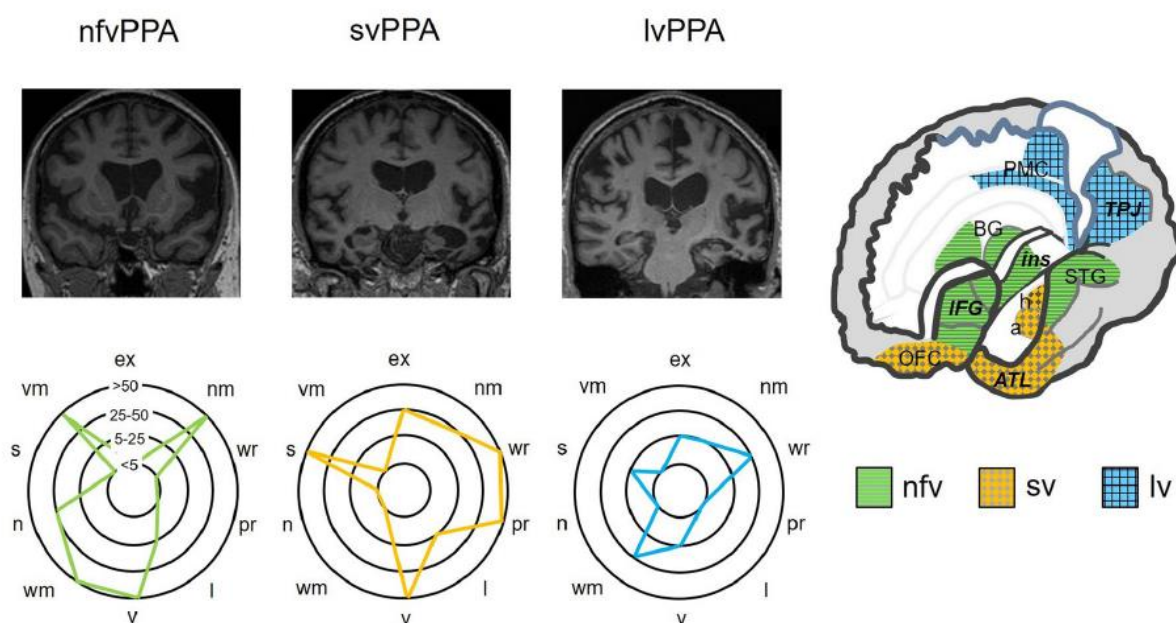


Figura 3. *Profili neuroanatomici e cognitivi delle sindromi canoniche di afasia progressiva*

In alcuni pazienti con PPA, comunque, sorgono presto nel corso della malattia dei disturbi combinati della grammatica e della comprensione. Tali pazienti costituiscono un quarto gruppo di PPA “misto” (PPA-M) . I siti con picchi di atrofia in questi pazienti includono l'IFG e l'ATL dell'emisfero dominante del linguaggio.

Nuovo modello per la suddivisione in sottotipi di PPA

Le attuali linee guida derivano da un documento di *Consensus* stilato dai maggiori esperti nel campo dell'afasia primaria progressiva. Queste linee guida hanno notevolmente migliorato lo status di ricerca riguardo la PPA, ma presentano anche alcune carenze. Nella loro versione attuale, innanzitutto, le linee guida non tengono conto di tutte le lingue in riferimento alle compromissioni linguistiche, a tal punto che circa il 30% dei pazienti può rimanere non classificato. Inoltre, alcuni pazienti possono soddisfare dei criteri per più di un sottotipo. Sono al momento allo studio delle revisioni minori allo scopo di correggere questi problemi.

Un'alternativa più semplice, anche se meno rigorosa, è quella di utilizzare un modello bidimensionale basato sulla comprensione delle parole e sulla funzione grammaticale. I quadranti superiore sinistro ed inferiore destro di questo modello corrispondono strettamente PPA-G e PPA-S delineati dal *Consensus* del 2011. Il quadrante inferiore sinistro incorpora i pazienti PPA-M, un sottotipo non incluso nelle linee guida. Il quadrante in alto a destra è quello maggiormente eterogeneo. Esso comprende non solo il sottotipo PPA-L, come definito dalle linee guida (i.e. compromissioni nella ricerca di parole e disturbo della ripetizione), ma pazienti che corrispondono ad una descrizione logopenica propriamente detta (i.e. che presentano menomazioni nel recupero delle parole, ma senza anomalie della ripetizione).

L'approccio attraverso questo template, illustrato nella *Tabella 3*, è più significativo se utilizzato entro 1-3 anni dall'esordio dei sintomi. Se viene utilizzato in fase ancora troppo di esordio della malattia, il quadrante in alto a destra conterrà pazienti nelle fasi prodromiche di PPA-G e PPA-S; se viene utilizzato in fasi avanzate, molti pazienti avranno già sviluppato disturbi della produzione linguistica come anche della comprensione, e si graviterà verso il quadrante inferiore sinistro.

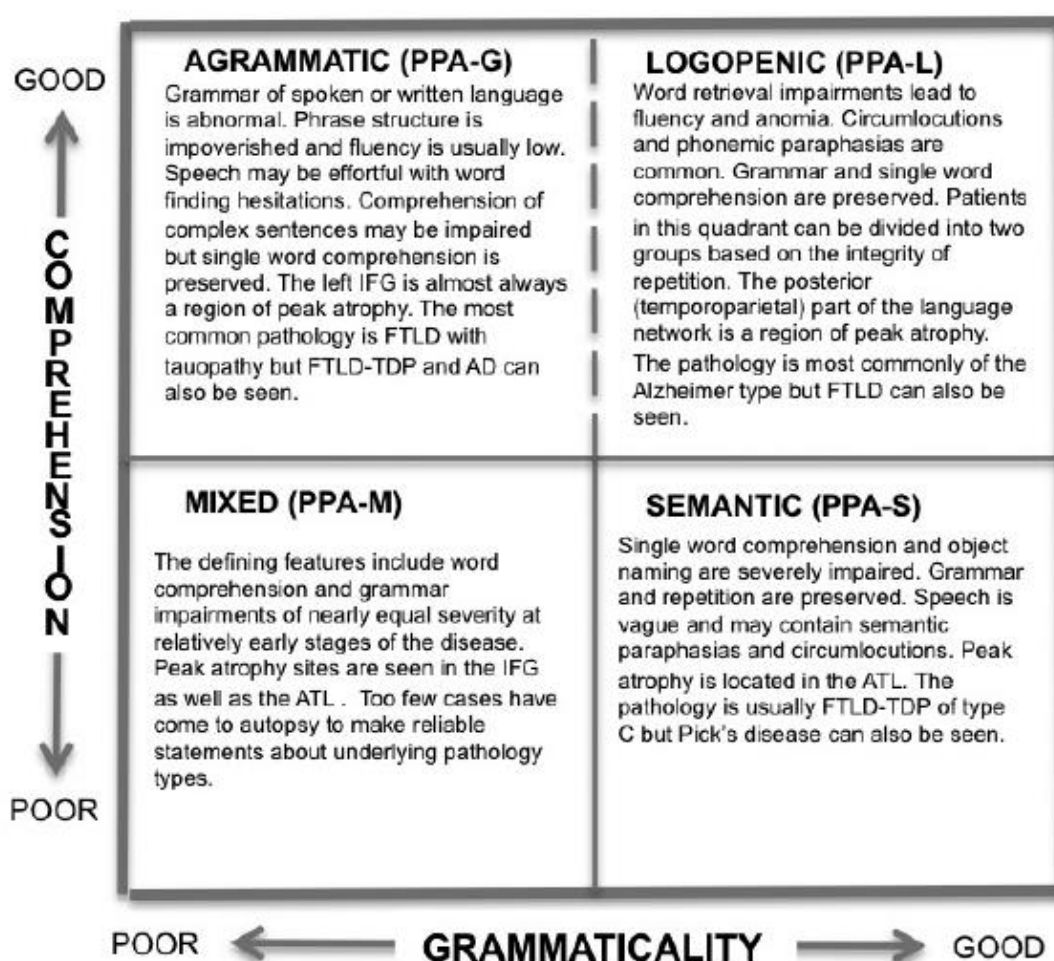


Tabella 3. *Modello bidimensionale per una classificazione clinica rapida delle varianti di PPA*

Traiettoria di progressione

La graduale intensificazione dell'afasia primaria progressiva ne costituisce al tempo stesso il suo segno distintivo, ed ogni sottotipo clinico evidenzia una traiettoria di progressione leggermente diversa. Nella *svPPA*, l'estensione dell'atrofia ATL nell'isola anteriore, nella corteccia orbitofrontale posteriore e nell'ATL controlaterale può condurre alla comparsa di anomalie comportamentali, caratteristiche delle sindromi FTD, o agnosie associative caratteristiche della sindrome di demenza semantica. Nella *nfvPPA*, la diffusione dell'atrofia alle aree motorie ed ai gangli della base può portare alla comparsa di disturbi del movimento caratteristici delle sindromi CBD o PSP.

La traiettoria della *lvPPA*, infine, è la più variabile. In alcuni pazienti, l'atrofia IFG aggiuntiva porta alla comparsa di caratteristiche riconducibili alla *nfvPPA*. In altri casi, la diffusione dell'atrofia in ulteriori aree del lobo temporale conduce ad una compromissione della comprensione di parole ed a disturbo della memoria. Alcuni casi di *lvPPA* possono mostrare un ritmo di progressione non invalidante fino ad un decennio o più, durante il quale vengono preservate tutte le attività della vita quotidiana indipendenti dal linguaggio.

Criteria diagnostici e diagnosi differenziale

Il lavoro di Gorno-Tempini et al. (2011) ha fornito una classificazione dell'afasia primaria progressiva e delle sue varianti. Stabilire una diagnosi clinica comporta un processo a due fasi. In primo luogo, è necessario che il paziente soddisfi i criteri di base per la PPA, basati sulle iniziali ed attuali linee guida di Mesulam, riportati nella tabella sottostante (*Tabella 4*).

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

Tabella 4. *Criteria diagnostici per la PPA (Mesulam et al., 2011)*

Una diagnosi clinica di afasia primaria progressiva richiede un principale deficit linguistico isolato durante la fase iniziale della malattia, con insorgenza insidiosa e deterioramento graduale e progressivo della produzione linguistica (tra cui difficoltà in denominazione di oggetti, sintassi o comprensione di parole), che risulta

maggiormente evidente durante una conversazione oppure tramite valutazione formale di linguaggio. (*Gorno-Tempini et al., 2013*)

Le attività di vita quotidiana restano autonome, fatta eccezione per quelle relative al linguaggio, come ad esempio utilizzare un telefono. L'afasia dovrebbe, quindi, rappresentare il deficit più evidente nella fase iniziale. Le altre funzioni cognitive possono essere influenzate in seguito, ciononostante il linguaggio rimane il dominio più compromesso per tutto il decorso della malattia. (*Mesulam, 2003; Mesulam et al., 2009; Libon et al., 2009*)

I criteri di esclusione prevedono la presenza di episodi significativi con perdita di memoria non verbale e compromissione nel dominio visuo-spaziale durante le fasi iniziali della malattia. Inoltre va esclusa, tramite accertamenti con neuroimaging, la presenza di eventi morbosi quali ictus o tumore come cause eziologiche del disturbo linguistico. (*Gorno-Tempini et al., 2013*) Infine, possono presentarsi disturbi comportamentali, specialmente nelle varianti non fluente e semantica, ma non dovrebbero rappresentare la principale causa di deficit funzionale, così come la sintomatologia extrapiramidale.

La classificazione di afasia primaria progressiva in una delle tre varianti viene verificata mediante tre livelli: livello clinico, livello supportato dal neuroimaging e diagnosi patologica definitiva. (*Gorno-Tempini et al., 2013*) La diagnosi clinica si verifica quando un caso si presenta con un profilo linguistico ben definibile e caratteristico di una specifica variante; soddisfatti tali criteri, si passa al successivo livello in cui vengono richiesti pattern al neuroimaging (strutturale o funzionale) coerenti con quelli attesi dalla forma clinica. Il terzo livello, ovvero una diagnosi di patologia definita, si riferisce

a casi che presentano caratteristiche tipiche di una determinata variante (con o senza neuroimaging) a mutazioni patologiche o genetiche associate con spettro della degenerazione lobare frontotemporale, dell'Alzheimer o altra eziologia specifica.

Tuttavia, gli autori sottolineano che la presenza di diagnosi a livello di patologia definita non implica che la sindrome sia meglio inquadrata clinicamente, ma solo che è stata associata ad una caratteristica biologica nota. Sono di seguito riportati i criteri diagnostici relativi alle differenti varianti di PPA.

<p>I. nfvPPA – diagnosi clinica:</p> <p>Presenza di almeno uno tra i seguenti:</p> <p>A. Agrammatismo</p> <p>B. Linguaggio stentato ed esitante (non fluente) con <i>speech apraxia</i></p> <p>Ed almeno due fra:</p> <p>A. Compromissione della comprensione di frasi a sintassi complessa</p> <p>B. Intatta comprensione delle parole singole</p> <p>C. Intatto riconoscimento degli oggetti</p>
<p>II. nfvPPA – diagnosi con supporto di neuroimaging</p> <p>Presenza di:</p> <p>A. Criteri diagnostici per la <i>nfvPPA</i></p> <p>B. Neuroimaging che documenti (almeno uno):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atrofia prevalente in sede postero-fronto-insulare sinistra alla MRI • Ipometabolismo o ipoperfusione prevalente in sede postero-fronto-insulare sinistra alla PET o alla SPECT
<p>III. nfvPPA – diagnosi di certezza</p> <p>A. Criteri diagnostici per la <i>nfvPPA</i></p> <p>B. Evidenza istopatologica di patologia degenerativa (ad esempio FTLT-tau, FTLT-TDP, AD)</p> <p>C. Presenza di mutazione genetica correlata con FTLT</p>

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

<p>I. Diagnosi clinica di svPPA:</p> <p>Entrambe le seguenti caratteristiche devono essere presenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difficoltà di <i>confrontation naming</i> • Difficoltà di comprensione di singole parole <p>Almeno tre dei seguenti criteri devono essere soddisfatti:</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 dall'imaging:</p> <p>Entrambi i seguenti criteri devono essere presenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Criteri diagnostici per <i>svPPA</i> - Alla neuroimaging uno o più dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • Atrofia predominante del lobo temporale anteriore alla MRI • Ipoperfusione o ipometabolismo predominanti nel lobo temporale anteriore valutati con SPECT o PET
<p>III. Diagnosi istopatologica di svPPA:</p> <p>Presenza di positività del criterio 1 associata alla positività di almeno uno tra i criteri 2 o 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criteri diagnostici per <i>svPPA</i> • Evidenza istopatologica di una specifica patologia neurodegenerativa (es. FTLN-tau, FTLN-TDP, AD) • Presenza di una mutazione genetica correlata con FTLN

Tabella 6. *Criteri diagnostici per la svPPA (Gorno-Tempini et al., 2011)*

<p>I. Diagnosi clinica di lvPPA:</p> <p>Entrambi i seguenti sintomi principali devono essere presenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficit nel reperimento di singoli vocaboli nell'eloquio spontaneo o in compiti di denominazione • Deficit nella ripetizione di sintagmi o frasi <p>Almeno tre dei seguenti sintomi di supporto devono essere presenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Errori fonologici nell'eloquio spontaneo o in compiti di denominazione • Conservata comprensione di singoli termini o della conoscenza di oggetti • Conservata capacità articolatoria • Assenza di franco agrammatismo
<p>II. Diagnosi supportata dall'imaging:</p> <p>Entrambi i seguenti criteri devono essere presenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Criteri diagnostici per <i>lvPPA</i> - Alla neuroimaging uno o più dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • Atrofia alla risonanza della regione perisilviana posteriore o parietale sinistra oppure • Ipoperfusione o ipometabolismo predominanti nella regione perisilviana posteriore o parietale sinistra valutati con SPECT o PET
<p>III. Diagnosi istopatologica di lvPPA</p> <p>Presenza di positività del criterio 1 associata alla positività di almeno uno tra i criteri 2 o 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criteri diagnostici per <i>lvPPA</i> • Evidenza istopatologica di una specifica patologia neurodegenerativa (come FTLT-DTP, FTLT-MAPT, AD o altro) • Presenza di mutazioni genetiche note come patogenetiche

Tabella 7. *Criteri diagnostici per la lvPPA (Gorno-Tempini, 2011)*

LA RELAZIONE TRA PPA E NDDS: DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'afasia primaria progressiva è stata inizialmente definita come un disturbo progressivo che colpisce le aree cerebrali dell'emisfero sinistro. Successivamente, è stata definita come un'entità distinta che influenza selettivamente il network linguistico dell'emisfero sinistro. (*Snowden et al., 1989; Pick et al., 1994; Gorno-Tempini et al., 2011*) Tuttavia, non è ancora chiaro se la PPA costituisca una condizione patologica indipendente oppure una sindrome atipica di disturbo degenerativo come FTLD, AD o PD. A questo proposito, risulta importante esaminare i punti di comune incontro tra PPA ed altre NDDs.

Afasia Primaria Progressiva e Malattia di Alzheimer (AD)

I pazienti con PPA vengono solitamente individuati per avere alla base patologie di FTLD con taupatia e precipitati di TDP-43. Vi sono anche dei rapporti che illustrano l'associazione della PPA con la patologia di AD, che costituisce anch'essa un disturbo progressivo che deteriora la memoria, le capacità di pensiero ed altre importanti funzioni mentali a causa della degenerazione delle cellule cerebrali. (*Greene et al. 1996; Clark et al. 2003; Alladi et al. 2007; Hu et al. 2010*)

In particolare, la *lvPPA* è associata all'AD nella misura in cui può essere riconosciuta come il fenotipo afasico più comune di AD (*Croot et al. 2000; Gorno-Tempini et al. 2008; Mesulam et al. 2008*). Rohrer et al. (2012) hanno esaminato le caratteristiche cliniche, neuropsicologiche e di neuroimaging dei pazienti con PPA e AD ed hanno affermato che la *lvPPA* può costituire una rappresentazione "unemisferica" dell'AD. Le caratteristiche linguistiche e neuropsicologiche alterate di questi soggetti erano

coerenti con quelle della sindrome *lvPPA*, come l'eloquio spontaneo non fluente, gli errori fonemici, l'alterazione della memoria fonologica, etc. L'imaging cerebrale ha rivelato atrofie nelle regioni temporale superiore posteriore sinistra, parietale inferiore, temporale mediale, cingolata posteriore, anteriore temporale e corticale frontale.

Oltre alle corrispondenze nelle alterazioni linguistiche ed atrofiche fra la specifica variante di PPA e AD, vi sono anche menomazioni semantiche e fonologiche nell'AD che sono coerenti con la PPA (*Garrard et al. 2001; Adlam et al. 2006; Chertkow et al. 2008*). *Louwersheimer et al. (2016)* hanno confermato l'associazione della PPA con la patologia di AD sottostante. Nel loro studio, il 41% dei pazienti è stato classificato come *lvPPA*, il 36% come *lvPPA* estesa ed il 23% come PPA non classificabile. L'imaging cerebrale di questi pazienti ha mostrato atrofie corticali universali per il gruppo di *lvPPA*, atrofia temporo-parietale sinistra per il gruppo di *lvPPA* estesa ed un pattern di atrofia eterogenea per il gruppo di PPA non classificabile.

L'associazione del terzo gruppo, ovvero della PPA non classificabile, rispetto alla patologia sottostante, ha dimostrato che il coinvolgimento della PPA nell'AD è più ampio che nella *lvPPA*. Inoltre, la somiglianza anatomica tra l'atrofia asimmetrica della PPA e l'atrofia simmetrica dell'AD ed i substrati neurali della rappresentazione lessicale-semantiche e fonologica dell'AD mostrano che le aree cerebrali implicate in tali condizioni sono comuni, i.e. temporo-parietale, frontale inferiore, giro temporale superiore ed altre aree atrofiche tipiche della *lvPPA* (*Scahill et al. 2002; Gorno-Tempini et al. 2004; Peters et al. 2009; Louwersheimer et al. 2016*). La giunzione temporoparietale è invece interessata nei pazienti che condividono *svPPA* e AD (*Montembeault et al. 2017*).

Afasia Primaria Progressiva e Malattia di Parkinson (PD)

La malattia di Parkinson è una patologia che compromette le abilità di movimento, a causa del graduale deterioramento delle cellule neuronali. I suoi sintomi includono difficoltà di articolazione e nella scrittura. Comunque, generalmente il Parkinson non è noto per essere specificamente associato alla PPA, ed al momento vi sono poche evidenze che colleghino sia la PPA che il PD. (*Doherty et al., 2013*) Tuttavia, studi neurolinguistici rilevanti hanno dimostrato l'associazione di disturbi del linguaggio, dell'eloquio e della comunicazione con la sindrome di Parkinson. (*Lewis et al. 1998; Liu et al. 2015; Auclair-Ouellet et al. 2017; Barnish et al. 2017*) I test linguistici, neuropsicologici e di MRI impiegati in tali studi indicano dunque che il PD può essere indirettamente collegato a varianti specifiche di PPA.

È stato osservato che i pazienti con PD presentano aree di atrofia nell'ippocampo, nei lobi parietale sinistro, temporale posteriore e frontale. Sebbene l'atrofia di tali aree cerebrali sia coerente con alcune di quelle implicate nella condizione di PPA, molto spesso le menomazioni di queste due patologie vengono messe a confronto in modo errato.

Nella PPA, si assiste ad una compromissione delle abilità linguistiche specifiche, come la competenza grammaticale, la fluenza e la denominazione, mentre nel Parkinson sono interessate unicamente le funzioni esecutive, ovvero la neurofisiologia di tali abilità. Considerando il fatto che non tutti i pazienti con PD presentano disturbi di linguaggio, si deduce che l'abilità linguistica di un paziente parkinsoniano è ridotta solamente nel momento in cui le funzioni esecutive che regolano le competenze linguistiche sono compromesse.

Afasia Primaria Progressiva e Dislessia

La dislessia è un disturbo dello sviluppo, non comunemente considerata di carattere neurodegenerativo. Tuttavia, la letteratura afasica riporta il coinvolgimento di diversi tipi e gradi di dislessia nell'afasia progressiva. (*Chiacchio et al. 1993; Berndt et al. 2005; Snowden et al. 2012; Binney et al. 2016; Matías-Guiu et al. 2017*) Ad esempio, la dislessia superficiale è un tipo di deficit della lettura spesso associato a diverse varianti di PPA. (*Watt et al. 1997; Galante et al. 2000; Tomasino et al. 2015; Binney et al. 2016*)

I pazienti con dislessia superficiale e *svPPA* mostrano, infatti, prestazioni inferiori alla media nella lettura appropriata di singole parole, nella comprensione di singole parole, disturbo della ripetizione e della denominazione di oggetti (*Galante et al., 2000; Binney et al. 2016*). La lettura di non parole è preservata nei pazienti con *svPPA* poiché le componenti di memoria semantica (alterata) e fonologica sono fra loro dissociate (*Watt et al. 1997; Matías-Guiu et al. 2017*). Sebbene la lettura di non parole sia conservata nei pazienti con *svPPA*, essa risulta compromessa nelle altre varianti di PPA, ovvero *nvPPA* e *lvPPA* (*Matías-Guiu et al. 2017*). Nelle diverse varianti di PPA sono implicati diversi modelli di capacità di lettura di parole e non parole (*Brambati et al., 2009*). Ad esempio, la dislessia superficiale si manifesta in pazienti con *svPPA*, mentre la dislessia fonologica caratterizza i pazienti con *lvPPA*.

L'imaging cerebrale dei pazienti che presentano dislessia e PPA mostra atrofia nelle strutture temporali – più specificamente nel polo temporale, nel giro temporale anteriore superiore, giro temporale medio, giro fusiforme e lobi parieto-temporali, e queste aree sono associate alla lettura di singole parole; mentre il giro temporale

medio, il giro temporale posteriore superiore, il giro fusiforme, i lobi parietali e parieto-temporali sono associati alla lettura di non parole (*Brambati et al., 2009; Binnet et al., 2016; Matías-Guiu et al. 2017*).

Genetica del disturbo linguistico

L'eziologia genetica dei disturbi di linguaggio sta ad indicare il coinvolgimento di radici monogeniche o di modificatori della suscettibilità ai disturbi: nel corso degli anni, studi di associazione, collegamento e suscettibilità hanno confermato la mutazione e/o il coinvolgimento di vari geni in diverse difficoltà e disordini linguistici. Ad esempio, KIAA0319, ROBO1, DYX1C1, etc. sono alcuni dei geni implicati dei disturbi specifici del linguaggio e della lettura (*Sriganesh, 2018; Rahul, 2019*). Allo stesso modo, la genetica costituisce l'eziologia fondamentale nei disordini neurodegenerativi: comprendere l'architettura dei NDDs aiuta a districare le cause molecolari dei disturbi del linguaggio in tali condizioni.

I geni associati allo spettro FTLN sono GRN, C9orf72, FOXP2, VCP e MAPT (*Padovani et al., 2010; Kim et al., 2011; de Jong et al., 2012; Mahoney et al., 2012*). Tra questi, solo GRN e C9orf72 sono stati comunemente associati alla sindrome della PPA attraverso studio di casi individuali. Rohrer et al. (2013) hanno analizzato da vicino l'anatomia neuro-molecolare dei pazienti con PPA ed hanno confermato l'ipotesi per cui la mutazione GRN è la ragione molecolare della PPA, specialmente in riferimento alla *nfvPPA*. Al contrario, quando la mutazione GRN è negativa nei pazienti con PPA, la causa molecolare può essere considerata il gene C9orf72. Oltre a questi geni comunemente associati alla PPA, in una famiglia coreana la mutazione del gene

VCP è stata associata alla variante semantica (*Kim et al., 2011*). Sebbene la mutazione VCP, in generale, non possa essere stabilita come ragione molecolare di PPA, può essere analizzata in rari casi quando le mutazioni di GRN e C9orf72 sono negative. Inoltre, è stato recentemente osservato che KIAA0319, uno dei geni più significativi associati alla dislessia, può aumentare la vulnerabilità della funzionalità linguistica nella PPA.

Presentazione clinica

Variante non fluente-agrammatica

I pazienti con *nfvPPA* si presentano con un eloquio lento, faticoso, esitante e distorto. Gli errori del suono del parlato sono molto evidenti e molto spesso è presente una storia di “sbavature” o errori di pronuncia. C'è una certa tendenza alla perdita di *word finding* e la conversazione risulta a volte straordinariamente telegrafica. (*Wilson et al., 2010*) Emergono tipicamente anche alcuni errori grammaticali, che influenzano principalmente la sintassi e parole funzionali come articoli e congiunzioni e l'utilizzo di verbi. Inizialmente, la parola risulta molto vincolata dalla comunicazione scritta, ed i pazienti tendono a ricorrere sempre più a mezzi di espressione non verbali, in quanto frustrati dalla loro incapacità di comunicare.

Durante la valutazione, emerge una notevole difficoltà nel produrre parole polisillabiche oppure sequenze di sillabe (ad esempio, “*puh-tuh-kuh*”) su comando, a causa di una compromissione della programmazione motoria ed una ridotta destrezza dal punto di vista articolatorio. Questo risulta molto evidente quando si

chiede al paziente di ripetere parole lunghe o leggere ad alta voce. In contrasto con le disartrie periferiche, che tendono a manifestarsi con errori frequenti su determinati suoni, il discorso del paziente con *nfvPPA* risulta proteiforme, caratterizzato da un “brancolare” che segue il suono target, definito *Speech Apraxia*. (Josephs et al., 2012) Essa è spesso accompagnata da aprassia dei movimenti orofacciali come fischi o sbadigli, irregolari rispetto ad una forma di aprassia degli arti: quando gli viene chiesto di eseguire un movimento orofacciale, il paziente può echeggiare il comando in maniera enfatica, pur rimanendo del tutto incapace di attuarlo.

Gli errori dei suoni del parlato possono essere classificati a seconda che le sillabe siano state selezionate in modo errato (come errori “fonemici” o “fonologici”) o che siano mal prodotte al momento dell’esecuzione (errori “fonetici” o articolatori”). Può risultare utile anche esaminare un campione della scrittura del paziente: oltre a rivelare errori di ortografia, esso costituisce un indice più affidabile di agrammatismo associato al singolo eloquio del soggetto.

Variante semantica

In netto contrasto con la *nfvPPA*, i pazienti con *svPPA* mostrano un linguaggio ben strutturato e ben articolato che risulta inesorabilmente privo di contenuto. Questo inizia generalmente con una difficoltà nel *word finding*, specialmente in riferimento ai nomi, e con l’incapacità di saper esprimere un pensiero con precisione. I messaggi verbali del paziente sono progressivamente più circonlocutori e vuoti, poiché i contenuti di carattere più specifico, come termini a bassa frequenza d’uso (es. “*bassotto*”), vengono sostituiti da termini sempre più generici (“*animale*”, “*cosa*”). L’attenuazione della sfumatura verbale nella *svPPA* può costituire un indice di previsione diagnostica

di diversi anni. (*Heitkamp et al., 2016*) La reale natura del deficit si rivela in una storia di domande continue sul significato di parole che precedentemente erano famigliari: non si tratta unicamente di un problema di accesso lessicale, ma di erosione del vocabolario stesso.

La *svPPA*, dunque, può essere definita come disturbo paradigmatico della memoria semantica, i.e. il sistema cognitivo che immagazzina la conoscenza di oggetti e concetti e che consente di attribuire un significato a ciò che ci circonda. (*Hodges JR, Patterson K, 2007*) Il deficit linguistico nella *svPPA* risulta allora fortemente associato alla perdita di significato di oggetti e persone. Mentre però il disturbo linguistico guida l'esordio della patologia, i deficit della conoscenza non verbale si manifestano più avanti e danneggiano infine tutti i canali sensoriali. (*Omar et al., 2016*) A volte, i pazienti presentano incapacità nel riconoscimento di oggetti (agnosia visiva) o persone famigliari (prosopagnosia). Durante il corso della malattia, la conversazione del soggetto viene facilmente giudicata come normale da un ascoltatore occasionale, per via della sua struttura superficiale fluida e ben conservata. (*Rohrer et al., 2016*)

Tuttavia, una maggiore attenzione rivela generalmente una grave anomia: dato che essa costituisce una caratteristica comune di un certo numero di afasie, è fondamentale distinguere casi come la *svPPA*, nella quale si assiste ad una degenerazione del centro dei concetti, definito deterioramento semantico primario.

La valutazione di domini semantici non verbali richiede una valutazione neuropsicologica più dettagliata, sebbene in clinica la conoscenza visiva possa essere campionata in modo adeguato (entro i limiti della comprensione verbale e senza richiedere la denominazione) chiedendo al paziente di indicare lo scopo di utilizzo di

uno strumento familiare, identificare le implicazioni di un oggetto raffigurato (“*potrebbe essere usato in giardino?*”) o fornire informazioni biografiche da fotografie di persone familiari. Attraverso i domini semantici verbali e non verbali, la perdita di significato in *svPPA* segue uno schema stereotipato. La conoscenza di items atipici e a bassa frequenza viene persa prima della conoscenza di oggetti familiari e tipici. Gli errori di riconoscimento, inoltre, sono accompagnati dalla “iper-generalizzazione”, ovvero la tendenza a regolare gli items ad una forma comune. Tali errori sono molto consistenti nel tempo, fino al punto che i significati di parole e concetti, una volta persi, non possono più essere recuperati. (Garrard et al., 2001; Patterson et al., 2008)

Variante logopenica

Il quadro clinico nella *lvPPA* è solitamente dominato dalla difficoltà nel trovare le parole e dai vuoti all’interno della conversazione, per i quali la sindrome prende il nome (“*manca di parole*”, di origine greca). Sono molto frequenti delle esitazioni in fase di esordio: le frasi interrotte che tendono a sfumare possono dare l’impressione di agrammatismo senza le dislocazioni sintattiche tipiche della *nfvPPA*. Sono descritti frequentemente anche errori di suoni del parlato e di ortografia. Il paziente può riscontrare difficoltà nel comprendere frasi complesse ed a tenere a mente informazioni verbali.

Durante la valutazione, l’eloquio del soggetto risulta caratterizzato da pause per recupero di parole e marcate anomie. In generale, si rilevano errori fonologici dei suoni del parlato, che solitamente assumono la forma di sillabe selezionate in modo erroneo, non accompagnate dalle false partenze e distorsioni che caratterizzano la *nfvPPA*. Sono spesso evidenti errori analoghi anche nella produzione scritta.

Sebbene il linguaggio sia, per definizione, l'aspetto dominante e principale, vi è spesso anche una storia di difficoltà extra-linguistiche associate, che si estendono ai domini di memoria (dimenticanze, ripetitività e problemi di individuazione del percorso), prassie (uso di attrezzature, strumenti o oggetti domestici) e consapevolezza visuo spaziale (incapacità di valutare accuratamente le distanze, trovare uscite, individuare oggetti ben visibili). (*Butts et al., 2015; Piguet et al., 2015*)

È possibile evidenziare una vera e propria compromissione della memoria di lavoro verbale (fonologica), anche indicizzata come intervallo uditivo ridotto per la ripetizione di stringhe casuali. Possono essere presenti altri segni corticali posteriori dominanti (e spesso bi-emisferici) come l'aprassia degli arti e l'agnosia visiva appercettiva.

1.4 IL LINGUAGGIO NEL DISTURBO AFASICO

Neuropsicologia del linguaggio

La neuropsicologia si occupa della relazione esistente tra fenomenologia e basi nervose delle funzioni cognitive quali il linguaggio, la memoria o la percezione; tra queste, il linguaggio è forse la funzione più tipicamente umana. Storicamente, è possibile datare la nascita di questa disciplina alla pubblicazione, circa alla metà del XIX secolo, delle osservazioni del neurologo francese Pierre-Paul Broca in riferimento ad un suo paziente incapace di parlare in seguito ad una lesione cerebrale. (*Aglioti SM, Pizzamiglio L, 2007*)

Tuttavia, se all'inizio la neuropsicologia era solamente basata sull'osservazione delle alterazioni delle funzioni cognitive complesse in pazienti con lesioni cerebrali, essa è stata in seguito arricchita dall'utilizzo di una serie di strumenti statistici e tecnici che, da un lato, ne hanno aumentato il rigore metodologico e, dall'altro, ne hanno favorito l'integrazione nel più ampio ambito delle neuroscienze cognitive. Inoltre, un contributo fondamentale allo studio delle basi biologiche del linguaggio proviene da una disciplina non biologica, ovvero la linguistica, che appunto analizza le caratteristiche formali e strutturali delle lingue esistenti. (*Denes G, Pizzamiglio L, 1999*)

Tipicamente, il linguaggio è definito come un'abilità umana, che sembra svilupparsi in modo spontaneo nel bambino e che inizia ad essere utilizzato in maniera apparentemente automatica. Impiegare un codice linguistico complesso e sofisticato significa modulare lungo una gamma di sfumature pressoché illimitate l'espressione di idee, concetti ed intenzioni. Le lingue, di solito, sono caratterizzate da:

- Uso del canale vocale per la produzione e del canale uditivo per la comprensione.
- La cosiddetta “doppia articolazione”, espressione con cui si fa riferimento al fatto che praticamente tutte le lingue sono costituite da un numero limitato di unità non significanti (i fonemi), a partire da cui vengono formati numeri illimitati di unità significanti (le parole di una lingua combinabili in modo da formare un numero virtualmente infinito di frasi).

Altra importante proprietà delle lingue parlate (non condivisa dai complessi codici comunicativi caratteristici degli animali) è la creatività, i.e. la capacità di un nativo di una data lingua di produrre enunciati mai uditi o addirittura mai formulati prima, comprensibili ed accettabili da altri nativi di quella lingua. (*Martinet, André, 1978*)

Una convinzione attualmente condivisa in ambito neuroscientifico è che aspetti diversi delle lingue storico-naturali (come ad esempio la denominazione, la ripetizione, la sintassi e la semantica) siano rappresentati in sistemi neurali che possono essere isolatamente compromessi o preservati dopo una lesione al cervello in seguito a una temporanea inattivazione (per una stimolazione elettrica o per inattivazione farmacologica di un emisfero cerebrale).

Lo studio di pazienti cerebrolesi ha fornito le prime fondamentali conoscenze neurolinguistiche. Per esempio, nel celebre resoconto clinico di Pierre-Paul Broca del 1861 veniva descritto un paziente apparentemente incapace di comprendere il linguaggio in assenza di deficit motori di lingua, labbra e corde vocali, ma con gravi disturbi della produzione linguistica, la quale risultava limitata alla sistematica emissione di pochi elementi isolati (il più comune era il monosillabo “tan”, da cui il nome

Tan-tan con cui il paziente è storicamente conosciuto). L'autopsia del cervello di Tan aveva consentito di localizzare la principale sede lesionale nella regione frontale dell'emisfero sinistro, denominata per eponimia "area di Broca".

Dall'osservazione di una analoga sede lesionale in altri otto pazienti con quadri clinici simili a quelli del paziente Tan nacque il celebre assioma di Broca riguardante la localizzazione cerebrale "Noi parliamo tramite l'emisfero sinistro". Pochi anni dopo, Carl Wernicke descriveva pazienti cerebrolesi con gravi disturbi di comprensione del linguaggio, il cui eloquio risultava quantitativamente eccessivo (fluente) e qualitativamente incomprensibile, e dunque assolutamente non comunicativo.

Ad oggi, con il termine "afasia" la moderna neurolinguistica fa riferimento ad un quadro clinico caratterizzato da alterazione più o meno grave della produzione e della comprensione del linguaggio. Un importante elemento per la diagnosi differenziale fra disturbi afasici e non afasici del linguaggio è che in quest'ultimo caso non si osservano alterazioni dei livelli sintattici e semantici. La diagnosi di afasia in soggetti monolingue è basata sull'analisi dell'eloquio spontaneo del paziente e sulla somministrazione di test standardizzati, volti a rilevare in modo obiettivo i sintomi linguistici e le loro associazioni. (*Basso A, 2003; Paradis M, 1987*)

Concetto di doppia dissociazione in linguistica

Lo studio di singoli casi clinici di pazienti con lesioni cerebrali focali ha ampiamente utilizzato il metodo delle associazioni e delle dissociazioni sintomatologiche. Un'associazione di sintomi si verifica quando lo stesso paziente presenta alterazioni riguardanti compiti e funzioni cognitive differenti, ad esempio risultando incapace

di comprendere parole presentate sia oralmente che in forma scritta. L'associazione di sintomi può suggerire il danno di aree funzionalmente diverse, ciascuna alla base di un sintomo specifico, oppure, qualora i sintomi non si presentino mai separatamente, il loro legame con un unico sistema funzionale.

L'insieme di un certo numero di sintomi costituisce la sindrome. Il modello teorico principale per studiare la relazione tra una data lesione ed un dato compito cognitivo è quello della doppia dissociazione. Tipicamente, essa riguarda due gruppi di pazienti (*A* e *B*), cimentati in due diversi compiti *x* e *y* (ad esempio, comprensione di parole presentata per iscritto oppure oralmente). Solitamente, si parla di doppia dissociazione quando il gruppo *A* presenta difficoltà nello svolgimento del compito *x* ma non di quello *y*, ed il gruppo *b* presenta il comportamento opposto.

Ne consegue che il sistema per la comprensione di parole che sono state presentate oralmente contiene una parte (o modulo) non contenuta nel sistema alla base della comprensione di parole presentate per iscritto, e viceversa. La presenza di una doppia dissociazione suggerisce che due diverse lesioni abbiano danneggiato due sistemi funzionalmente distinti, e che la perdita della capacità *x* o *y* non dipenda dalla maggiore o minore difficoltà dell'una o dell'altra.

È possibile, molto spesso, identificare sottosistemi linguistici per mezzo di doppie dissociazioni: per esempio, ad oggi è di grande interesse l'esistenza di pazienti afasici con disturbo selettivo nel compito di produrre vocali e di pazienti selettivamente compromessi nel produrre consonanti. Questa dissociazione suggerisce infatti che esistano rappresentazioni neurali distinte fra loro per quei diversi suoni e segni della lingua storico-naturale.

Lo stesso principio può essere applicato alle classi grammaticali di nomi e verbi all'interno di deficit afasici. Infatti, è possibile tipicamente osservare la presenza di dissociazioni di tipo V<N in afasie non fluenti con agrammatismo, e dissociazioni N<V in afasie fluenti anomiche.

Basi neurali di nomi e verbi

I nomi e i verbi costituiscono le due classi grammaticali più importanti. Tutte le lingue, infatti, operano una distinzione tra sostantivi e verbi e, a tal proposito, queste classi grammaticali sono state ampiamente studiate in letteratura, al fine di comprendere meglio l'organizzazione del lessico mentale e dei substrati neurali ad esso sottostanti. Sostantivi e verbi presentano dei contenuti semantici differenti (solitamente i nomi sono riferiti agli oggetti, mentre i verbi alle azioni), ma anche diverse caratteristiche sintattiche e morfologiche, a seconda delle lingue di riferimento.

È stata ripetutamente dimostrata in vari studi neuropsicologici una compromissione selettiva di sostantivi e verbi, e tali ricerche suggeriscono che queste due categorie sono supportate, almeno in parte, da reti neuronali specifiche e segregate. Inoltre, gli studi di neuroimaging e lesioni hanno parzialmente confermato questa ipotesi, dimostrando in linea di massima l'attivazione di aree specifiche, collegate alla rappresentazione delle azioni. (*Kemmerer et al., 2012; Bedny et al., 2008*)

In particolare, l'elaborazione dei nomi sembra essere associata alle aree temporali sinistre, mentre l'elaborazione dei verbi alle regioni sinistre frontali e, in parte, parietali. Il dibattito sulla base neurale di tale dissociazione è ancora aperto in letteratura, sono

infatti note tre ipotesi principali: l'ipotesi grammaticale lessicale, l'ipotesi morfosintattica e l'ipotesi semantica.

Secondo l'ipotesi lessicale proposta da Caramazza e Hillis (1991), indipendentemente dalla localizzazione cerebrale, esiste all'interno dei lessici fonologici e ortografici un'organizzazione per classi grammaticali. Tale ipotesi è sostenuta dalle prestazioni di alcuni pazienti che compiono un numero maggiore di errori di tipo semantico in compiti di denominazione di verbi rispetto ai sostantivi, ma soltanto nella modalità scritta.

L'ipotesi che il deficit selettivo nell'elaborazione dei verbi sia di origine sintattica è stata invece avanzata da numerosi autori. Secondo Saffran ed i suoi collaboratori (Saffran, Schwartz, Marin 1980), per esempio, il deficit nell'elaborazione dei verbi presentato da pazienti con afasia di Broca si colloca all'interno di un quadro più ampio di danno del sistema morfosintattico, che risulta clinicamente caratterizzato da agrammatismo.

Secondo l'ipotesi semantica, poiché i verbi esprimono un'azione, vanno allora ad associarsi alla rappresentazione di un movimento, venendosi così a formare associazioni neurali stabili fra le aree del linguaggio e quelle poste in prossimità della corteccia motoria, deputate all'elaborazione e programmazione dei movimenti corporei. In questa prospettiva, quindi, non è tanto la classe grammaticale quanto quella semantica a determinare la differente base funzionale e anatomica fra nomi e verbi. Una conferma sull'ipotesi semantica alla base della dissociazione nomi-verbi è venuta da uno studio PET eseguito su soggetti sani (Vigliocco, Warren, Siri et al., 2006), in cui è stata osservata un'attivazione delle aree motorie dell'emisfero sinistro in compiti di elaborazione visiva di parole legate a movimento (*tuffi, atterraggio,*

galoppando), indipendentemente dalla classe grammaticale, ovvero nome o verbo. Al contrario, l'elaborazione di parole con caratteristiche simili alle precedenti ma esprimenti qualità sensoriali (*solletico, oscurità, luccicano*) ha determinato un'attivazione delle aree temporo basali e frontali inferiori dell'emisfero sinistro, indipendentemente dalla classe grammaticale.

In conclusione, è sostanzialmente improbabile che un unico fattore possa essere alla base della diversità di elaborazione fra nomi e verbi e, in una prospettiva neuropsicologica, solo l'analisi accurata delle varie componenti in riferimento alle due classi lessicali potrà in futuro chiarire la natura dei deficit selettivi presentati dai pazienti.

Ad oggi, è noto che le aree frontali di sinistra hanno una fondamentale importanza per l'elaborazione di verbi linguistici e non linguistici, e questo vale anche per le regioni parietali. (*Silveri et al., 2003, 2007*) Esse sono rilevanti per i processi lessicali, semantici e morfo-fonologici, nonché per la rappresentazione concettuale dell'azione. Il lobo frontale sopperisce anche a processi di pianificazione e controllo, tipicamente caratterizzanti le funzioni esecutive.

Pertanto, la compromissione dell'elaborazione verbale potrebbe anche essere considerata come una conseguenza della diversa complessità del compito; infatti, i verbi sono ritenuti più complessi rispetto ai nomi, in quanto hanno un valore astratto, sono difficilmente raffigurabili, esprimono concetti relazionali e sono tendenzialmente acquisiti in tappe successive dello sviluppo. (*Silveri Ciccarelli, 2007*) Ciò spiegherebbe anche la presenza di deficit verbali in soggetti non afasici, come ad esempio nella variante comportamentale della demenza fronto temporale (*bvFTD*) (*Silveri et al.,*

2003, 2007), oppure in individui con malattia del motoneurone (*Hillis et al., 2004*). Al contrario, i deficit riferiti ai sostantivi sono probabilmente correlati a lesioni delle regioni cerebrali associate alle caratteristiche semantiche dei concetti (lobo temporale anteriore sinistro), e sembrano derivare da una compromissione della conoscenza semantica.

La maggior parte degli studi neuropsicologici sulla dissociazione sostantivo-verbo è stata condotta su pazienti affetti da afasia post-ictus, riportando una limitata produzione di sostantivi in pazienti con lesioni posteriori (temporali) ed alterate produzioni di verbi in soggetti con lesioni anteriori (frontali).

Numerosi studi hanno inoltre valutato l'elaborazione di nomi e verbi nei disturbi di carattere neurodegenerativo, come morbo di Parkinson (*Silveri MC et al., 2017*), parkinsonismo atipico (*Cotelli M et al., 2017*) e demenza. È stato osservato che, negli stadi iniziali di diversi sottotipi di demenza, è possibile osservare un modello diverso di degenerazione cerebrale a seconda dei casi, dunque ci si può aspettare che si verifichino delle differenze nel processamento di nomi e verbi rispetto ai risultati ottenuti dagli studi su pazienti con ictus. Cappa et al. (1998) hanno confrontato le prestazioni di denominazione di oggetti ed azioni riferite a pazienti affetti da malattia di Alzheimer (AD) e demenza frontotemporale (FTD) riportando che, nel primo caso, la denominazione di nomi risultava maggiormente compromessa rispetto a quella di verbi, mentre nella demenza frontotemporale emergeva uno schema opposto. In un altro studio, Rhee et al. (2001) hanno osservato che i pazienti con FTD erano significativamente meno precisi nell'attività di corrispondenza di parole ed immagini nei verbi rispetto ai nomi.

Con il passare del tempo, anche l'afasia primaria progressiva è diventata oggetto di studio della dissociazione sostantivo-verbo, e costituisce l'argomento di questo elaborato di tesi. Si procede dunque analizzando il sistema linguistico caratteristico di tale patologia.

Nuovi approfondimenti all'interno del network linguistico

La rete linguistica classica ruota attorno a due epicentri, conosciuti come area di Broca (situata all'interno di parti dell'IFG) e l'area di Wernicke (che coinvolge i sottosettori dell'STG, TPJ ed aree adiacenti), che sono interconnesse mediante il fascicolo arcuato. (*Geschwind N, 1972*) Le parti corticali anteriori di questa rete erano tradizionalmente associate a fluency e grammatica, mentre le parti posteriori con la comprensione del linguaggio, ed il fascicolo arcuato con la ripetizione. Come si può notare, tale modello e le sindromi afasiche ad esso associate erano basati su casi di studio di pazienti con accidenti cerebrovascolari. In contrasto con queste patologie, le malattie neurodegenerative che causano l'afasia primaria progressiva prendono selettivamente di mira strati e regioni specifiche della corteccia. La materia bianca profonda viene solitamente risparmiata. Anche all'interno dei siti corticali con picchi di atrofia, la degenerazione neuronale non raggiunge mai la completezza, ed i neuroni rimasti integri possono ancora contribuire alla funzione linguistica, anche se con modelli di connettività distorti all'interno del network. (*Sonty SP et al., 2003*)

La perdita neuronale parziale e graduale nella PPA pone le basi per una ampia riorganizzazione dei circuiti cerebrali, per cui almeno alcuni dei quali possono agire come compenso. Queste perturbazioni parziali e progressive della rete sottostante

inducono delle dissociazioni della funzione del linguaggio, che possono differire da quelle che sorgono in pazienti con malattia cerebrovascolare. Inoltre, una neurodegenerazione selettiva può andare a colpire aree come l'ATL, che raramente vengono distrutte da accidenti cerebrovascolari focali. Questi sono solo alcuni dei motivi per cui i disturbi del linguaggio nella PPA hanno condotto a nuovi approfondimenti sull'anatomia del linguaggio. Le indagini sulla *svPPA*, ad esempio, hanno dimostrato che il modello classico è incompleto, e che l'ATL sinistro, compreso il polo temporale, dovrebbe essere incluso all'interno del network linguistico come un terzo fulcro, in quanto gioca un ruolo fondamentale nella comprensione di singole parole e nella denominazione di items.

L'ATL destro mostra un diverso pattern di specializzazione in riferimento al riconoscimento non verbale di oggetti e volti. La degenerazione dell'ATL destro può quindi condurre ad agnosie associative progressive. In caso di atrofia bilaterale dell'ATL, si assiste ad una compromissione del riconoscimento di parole, oggetti e volti anche con un danneggiamento a livello articolare, e questo darebbe origine alla sindrome della demenza semantica (SD). *svPPA* e SD sarebbero dunque due sindromi distinte, con diverse distribuzioni di disfunzione neuronale. Un'altra grande differenza rispetto al modello tradizionale giunge da ricerche sulla *lvPPA*, nella quale l'atrofia corticale comprende il TPJ e il STG posteriore, zona che rientra nei confini tradizionali dell'area di Wernicke. Questi studi hanno dimostrato che la regione designata come "area di Wernicke" dall'afasiologia classica è importante per la ripetizione del linguaggio (i.e. per la funzionalità del *loop* fonologico) e per la comprensione di frasi, ma non per la comprensione di singole parole. (*Gorno-Tempini et al., 2008*)

Il modello linguistico classico aveva invece considerato l'area di Wernicke fondamentale per tutti i tipi di comprensione del linguaggio, e quindi di parole come di frasi, probabilmente perché i casi che erano stati analizzati per generare il modello erano basati su accidenti cerebrovascolari che avevano distrutto non solo la corteccia dell'area "di Wernicke", ma anche la sostanza bianca profonda che collegava delle aree temporo-parietali, che altrimenti sarebbero state risparmiate, all'ATL.

L'afasiologia classica riteneva che la grammatica e la fluenza avessero un substrato comune, in modo tale che i termini "afasia agrammatica" e "afasia non fluente" tendevano ad essere usati in modo intercambiabile. Gli studi svolti sulla PPA hanno dimostrato che non è così, in quanto grammaticalità e fluenza possono essere dissociate l'una dall'altra, sia da un punto di vista clinico che anatomico. (*Thompson CK et al., 2012*) Un risultato rilevante proviene da correlazioni clinico-anatomiche basate sull'imaging del tensore di diffusione, le quali hanno mostrato che la grammaticalità è da associarsi con l'integrità del fascicolo arcuato, mentre la fluenza è associata all'integrità del tratto inclinato. (*Catani et al., 2013*)

Il modello linguistico tradizionale individua un asse antero-posteriore in cui la grammatica e la fluenza sono mappate anteriormente, mentre la comprensione di parole e frasi posteriormente. Il lavoro sulla PPA sta contribuendo a trasformare questa visione in un asse dorsale-ventrale nel quale grammatica/fluenza/ripetizione e comprensione di frasi sono mappate dorsalmente, mentre denominazione di oggetti/comprendimento di parole sono mappate ventralmente.

Queste nuove prospettive introdotte dagli studi sulla PPA non vanno a negare quanto fosse stato precedentemente appreso dal modello classico. Esse mostrano

semplicemente che la metodologia di osservazione (in questo caso di lesioni cerebrovascolari rispetto a degenerative) influenza le inferenze che se ne traggono poi. Modelli più realistici richiederanno l'integrazione dei risultati ottenuti utilizzando più tipi di lesione e più procedure di test.

Processamento di nomi e verbi nell'afasia primaria progressiva

Considerando il differente pattern di atrofia cerebrale presente nell'afasia primaria progressiva, è ragionevole ipotizzare una diversa capacità di processamento di nomi e verbi nelle tre varianti. Dalla letteratura è emerso che i pazienti con *nfvPPA* risultano maggiormente alterati rispetto ai verbi che nella denominazione di sostantivi. (*Rhee et al., 2001; Silveri e Ciccarelli, 2007; Hillis et al., 2004; Mack et al., 2015*) In alcuni studi questa dissociazione non è stata riscontrata nell'eloquio spontaneo (*Knibb et al., 2009*), ma in questo caso i pazienti potevano utilizzare tutti i verbi che preferivano e che per loro erano più semplici, come ad esempio verbi a più alta frequenza e meno complessi dal punto di vista fonologico. (*Mack et al., 2015*)

Emergono dati contrastanti in riferimento all'elaborazione di nomi e verbi nella variante semantica: è stato visto in alcuni studi che i pazienti con *svPPA* riescono a produrre un numero minore di nomi e maggiore di verbi rispetto ai pazienti con *nfvPPA* (*Wilson et al., 2010; Silveri e Ciccarelli, 2007*); in altri studi è stato riscontrato un grave deficit nella denominazione di verbi nelle varianti semantica e non fluente. (*Rhee et al., 2001*)

Bird et al (2000) ritengono che la maggiore compromissione dei nomi nei pazienti con *svPPA* sia un artefatto derivante dalla frequenza d'uso, infatti i verbi tendono di norma ad essere più frequenti rispetto ai nomi. Tuttavia, in alcuni studi, il deficit selettivo dei

sostantivi rispetto ai verbi nei pazienti con *svPPA* è stato comunque riscontrato, anche andando a selezionare items specifici rispetto a questa variabile. (Hillis et al., 2004; Silveri e Ciccarelli, 2007)

Marcotte et al. (2014) hanno studiato due gruppi di pazienti con *nfvPPA* e *svPPA*, assumendo che la frequenza di utilizzo, la familiarità e l'età di acquisizione influenzano notevolmente le prestazioni dei pazienti con *svPPA*, i quali commettono un maggior numero di errori con nomi e verbi meno frequenti, meno famigliari e che sono stati acquisiti successivamente; inoltre, nessun gruppo di pazienti ha mostrato una differenza significativa nella denominazione di oggetti e verbi in funzione di queste tre variabili; pertanto, gli autori hanno concluso che una carenza selettiva per i sostantivi nella variante *svPPA* e per i verbi nella variante *nfvPPA* può derivare da differenze intrinseche fra sostantivi e verbi; quindi, nel momento in cui vengono utilizzate grandi serie di nomi e verbi verificati con le variabili lessicali maggiormente rilevanti, il livello di compromissione risulta comunque sovrapponibile. Ne consegue che le aree temporali anteriori (coinvolte nella *svPPA*) e le aree frontali inferiori sinistre (*nfvPPA*) non sembrano avere un ruolo cruciale e selettivo nell'elaborazione di nomi e verbi.

La dissociazione fra nomi e verbi nella variante logopenica è stata meno studiata in letteratura, anche perché questa variante è stata definita più recentemente. (Gorno-Tempini, 2011) Thompson et al., 2012, non hanno trovato differenze tra sostantivi e verbi nei pazienti con *lvPPA*. Mack et al., 2015, hanno condotto degli studi su pazienti affetti dalle tre varianti di PPA tramite prove di denominazione e di eloquio spontaneo; non sono state trovate differenze significative per i pazienti con *lvPPA*, ma tali pazienti tendono a produrre un minor numero di sostantivi durante l'eloquio spontaneo, ed

a fare molte più pause prima di pronunciare i nomi, rispetto ai verbi, indipendentemente dalla frequenza d'uso).

Per quanto riguarda il meccanismo alla base delle differenze analizzate tra sostantivo e verbo, è stato ipotizzato che il deficit relativo ai sostantivi nel caso della *svPPA* provenga da un danneggiamento del sistema semantico concettuale e/o lessicale (Hurley et al., 2012; Thompson et al., 2012); il deficit di denominazione nelle forme di *nfvPPA* e *lvPPA* sembrerebbe invece derivare da un danneggiamento del processo di recupero fonologico (livello di lessema) o di pianificazione articolatoria della parola. (Hoffman et al., 2014; Mesulam et al., 2012)

La maggior parte degli studi riguardanti la dissociazione tra sostantivo e verbo riguardava la produzione orale, specialmente in riferimento a compiti di denominazione; sono stati invece condotti pochi studi riguardo la comprensione di nomi e verbi. Nello studio di Thompson et al., 2012, nei pazienti con *nfvPPA* e *lvPPA* sono state riscontrate prestazioni normali nella comprensione uditiva di sostantivi e verbi, mentre nel gruppo di pazienti con *svPPA* i pazienti hanno mostrato scarse prestazioni in entrambe le categorie lessicali, anche se comunque con risultati peggiori con i sostantivi rispetto ai verbi.

Sebbene le tre varianti di afasia primaria progressiva presentino modelli clinici differenti, nella fase iniziale della malattia il paziente potrebbe presentarsi solamente con una difficoltà nel *word finding*, dunque in questi soggetti risulta essenziale una valutazione dettagliata del linguaggio. Una accurata classificazione della PPA favorisce la possibilità di individuare precocemente la patologia sottostante, che, come già accennato, nella maggior parte dei casi è riconducibile alla malattia di Alzheimer

nella forma *lvPPA*, ed alla degenerazione lobare frontotemporale in riferimento alle altre due varianti. (solitamente di Tau nella *nfPPA* e di TDP-43 nella *svPPA*) (Joseph et al., 2011; Mesulam et al., 2014; Grossman 2010; Harris et al., 2013)

La valutazione: test linguistici per PPA

La *nfvPPA* viene individuata utilizzando compiti incentrati sulla grammatica, la comprensione di frasi ed il linguaggio motorio. Compiti come la descrizione di immagini, la narrazione di storie e la produzione di frasi aiutano a valutare la struttura grammaticale, l'accuratezza, la velocità del discorso e la tipologia di errori specifici nella selezione e nell'articolazione delle parole. La ripetizione di parole multisillabiche e compiti di eloquio spontaneo vengono utilizzati per valutare la tipologia di errori svolti nel parlato e gli eventuali fattori che influenzano l'articolazione e la presenza di *Speech Apraxia*. Il *matching* di immagini, l'esecuzione di compiti su indicazione ed il rispondere a domande si/no aiutano nella valutazione di quei fattori che influenzano complessità e comprensione grammaticale. (Gorno-Tempini et al., 2011)

Allo stesso modo, la *svPPA* viene determinata utilizzando attività che si concentrano su funzioni linguistiche come denominazione, conoscenza di oggetti, comprensione di singole parole, ortografia e lettura. Compiti come *word finding* a partire da immagini, suoni, odori, etc. aiutano a valutare il grado di errore, il ritardo nella denominazione ed i fattori che influiscono sulla denominazione stessa. L'abbinamento di parole con immagini, definizioni e sinonimi aiuta a valutare i diversi fattori che influenzano la comprensione. Il *matching* di immagini con figure e suoni, l'abbinamento del gesto adeguato con l'oggetto e le attività di associazione di parole sono utili nella valutazione

dei fattori che influenzano la conoscenza dell'oggetto come la familiarità e la categorizzazione semantica. (*Gorno-Tempini et al., 2011*)

La *lvPPA* viene invece individuata utilizzando compiti incentrati sulla ripetizione, la denominazione e l'ortografia. Attività di ripetizione di parole, non parole e frasi, recupero di parole e lettura, aiutano a misurare i fattori che influenzano l'articolazione ed il tipo di errore fonemico. (*Gorno-Tempini et al., 2011*)

Tuttavia, la suddivisione nelle diverse varianti di PPA e la formulazione di correlazioni clinico patologiche specifiche per la rete linguistica richiedono l'utilizzo di strumenti testistici specializzati. Solitamente, la comprensione di parole viene valutata mediante un elenco di 36 items di moderata difficoltà, con immagini tratte dal *Peabody Picture Vocabulary Test, PPVT-IV*. Al paziente viene richiesto di abbinare un singolo item in una scelta tra quattro immagini, con una parola udita che rappresenti un oggetto, un'azione oppure un attributo. Nonostante si tratti di un test di corrispondenza parola-immagine, meno della metà degli items rappresenta oggetti concreti. La maggior parte delle parole di riferimento richiedono ampie associazioni interpretative delle parole, in modo che queste possano essere abbinate a rappresentazioni figurate del concetto corrispondente. Le prestazioni del *PPVT* sono correlate con compiti di associazione parola-parola ma non con test di fluenza.

Si utilizza invece il *Boston Naming Test* per valutare la denominazione di oggetti. Si tratta di un test standardizzato di 60 items nel quale gli elementi vengono somministrati in ordine decrescente a seconda della frequenza nella lingua.

Le abilità non verbali vengono valutate con la versione a tre immagini del test *Piramidi e Palme*, nel quale viene richiesto al paziente di scegliere quale fra due immagini è più

strettamente associata concettualmente ad un oggetto target. La ripetizione di frasi ed enunciati, invece, è valutata con i 6 items più complessi del subtest *WAB Repetition*.

Si prosegue andando a presentare la Batteria per l'Analisi dei Deficit Afasici (B.A.D.A.), in quanto impiegata per effettuare le valutazioni su pazienti affetti da afasia primaria progressiva all'interno di questo studio sperimentale.

Il sistema semantico-lessicale e la batteria B.A.D.A.

I criteri che hanno ispirato la costituzione della batteria B.A.D.A. si basano sulle teorie relative all'organizzazione ed al funzionamento del linguaggio secondo gli sviluppi della neuropsicologia cognitiva, rimanendo indipendenti dagli aspetti neurologici del danno cerebrale che provoca il deficit afasico. Allo stato attuale, solo i modelli relativi all'elaborazione di singole parole (il modello semantico-lessicale) sono sufficientemente espliciti e dettagliati per poter costituire un modello alla valutazione di un deficit afasico.

Il modello semantico-lessicale costituisce un sistema multicomponentiale, all'interno del quale ogni componente elabora la parola target secondo uno specifico aspetto, con modalità sequenziale: ogni singolo modulo deve completare il processo ad esso competente affinché la parola possa passare allo stadio di elaborazione successivo. Tale modello comprende due componenti principali: il sistema semantico ed il sistema lessicale. Il sistema semantico riveste un ruolo centrale e contiene delle rappresentazioni di carattere concettuale (relative al significato delle parole); il modello lessicale è invece un sistema distribuito ed è costituito da una componente di input ed una di output, le quali consentono il processo di comprensione e produzione dei singoli vocaboli.

I sistemi di input ed output possono essere ulteriormente suddivisi in base alla modalità di presentazione dello stimolo (uditivo o visivo), andando così ad ottenere quattro lessici, come è possibile osservare nell'immagine sottostante.

- Lessico fonologico di input
- Lessico fonologico di output
- Lessico ortografico di input
- Lessico ortografico di output

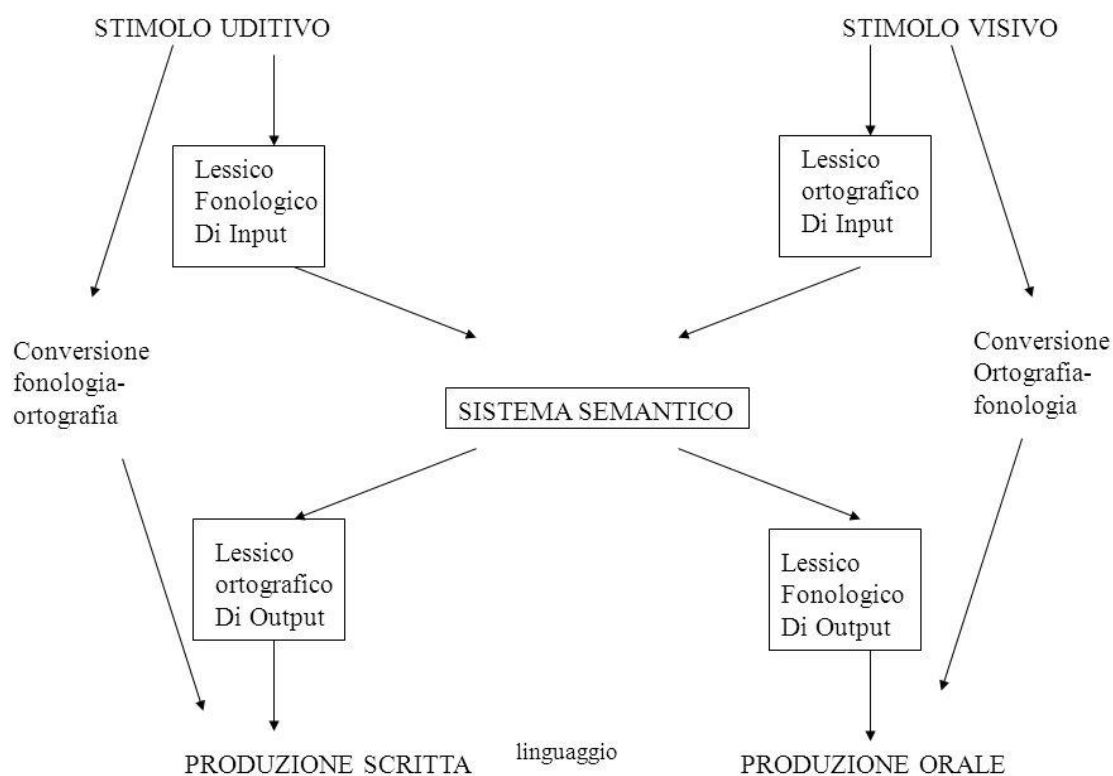


Figura 4. *Il modello semantico lessicale*

Le rappresentazioni lessicali sembrerebbero ulteriormente suddivise per frequenza d'uso: questo equivale a dire che le parole più utilizzate necessiterebbero di una soglia di attivazione più bassa rispetto a quelle usate meno frequentemente. Un'altra organizzazione del lessico riguarda inoltre le diverse classi grammaticali: in molti studi documentati dalla letteratura è stato documentato come pazienti cerebrolesi focali possono manifestare una maggiore difficoltà a comprendere e produrre parole appartenenti a classi grammaticali differenti (nomi, verbi, aggettivi).

La batteria B.A.D.A. può essere schematicamente strutturata in quattro sezioni:

1. Prove che indagano il funzionamento di fonologia ed ortografia sublessicale:

richiedono la capacità di elaborare unità linguistiche più piccole di morfemi e di parole (sistemi di conversione di unità sublessicali)

- Discriminazione uditiva di sillabe
- Discriminazione uditivo-visiva di sillabe
- Prove di transcodificazione di non parole

2. Prove che esplorano il funzionamento del sistema semantico-lessicale:

richiedono la capacità di elaborare gli aspetti formali (lessicali) e concettuali (semantici) delle parole e dei morfemi

- Prove di decisione lessicale
- Prove di transcodificazione di parole
- Prove di comprensione di parole
- Prove di denominazione di parole

3. Prove che analizzano il livello grammaticale: richiedono la capacità di processare svariati aspetti della struttura della frase (morfologia attiva e passiva; accordo soggetto e verbo; assegnazione di ruoli grammaticali e tematici; etc.)
- Giudizi di grammaticalità
 - Prove di transcodificazione di sintagmi e frasi
 - Prove di comprensione di frasi
 - Prove di produzione di frasi
4. Prove di memoria di materiale verbale: richiedono la capacità di tenere in memoria e di riprodurre serie di parole e di non-parole
- Prove di riconoscimento
 - Prove di riproduzione

Questa suddivisione ha un valore puramente espositivo, e non autorizza dunque ad “isolare” le prestazioni ottenute da un paziente in una parte della batteria da quelle ottenute da un’altra parte. La batteria si pone l’obiettivo di accertare lo *status* di varie componenti del sistema cognitivo, ed è articolata in modo che le informazioni sul funzionamento di una componente provengano da più prove. La valutazione delle prestazioni può essere corretta solo se è globale.

Approccio riabilitativo – Cenni

Nonostante le differenze del quadro clinico, le sindromi di afasia primaria progressiva manifestano collettivamente problematiche di gestione simili e richiedono in generale l'integrazione di approcci non farmacologici e farmacologici (*Marshall et al., 2018*). Il trattamento è basato su differenti approcci al fine di rallentare e/o bloccare l'evoluzione del disturbo nel tempo.

In particolare, gli autori evidenziano il ruolo della terapia logopenica, fondamentale per fornire al paziente strumenti e strategie di aiuto e di supporto alla comunicazione. Il trattamento deve poi essere impostato "su misura" del singolo soggetto e del suo profilo, con l'obiettivo di ridurre le difficoltà o mantenere le autonomie nella vita quotidiana. Anche mezzi tecnologici quotidiani come smartphone e strategie di compenso possono essere di aiuto nel sostenere il soggetto nello svolgimento di attività quotidiane come lo shopping e la cucina. (*Wong et al., 2009; Bier et al., 2015*) Nel corso del tempo, poi, i soggetti possono spesso presentare disfagia, prevalentemente attribuibile a deficit di controllo motorio o all'impulsività, anch'essa meritevole di trattamento specifico.

Per diversi anni dopo l'insorgenza dei sintomi, l'emisfero non dominante può non mostrare una significativa atrofia o perdita di metabolismo. All'interno dell'emisfero dominante colpito, le componenti atrofiche del network linguistico possono dunque continuare a partecipare a compiti linguistici. A questo proposito, soprattutto negli ultimi decenni, sono state introdotte nel trattamento dell'afasia progressiva primaria nuove tecniche, come le metodiche non invasive di stimolazione cerebrale, fra cui la stimolazione magnetica Transcranica (r-TMS) e la stimolazione transcranica

a corrente diretta (t-DCS – *Transcranial direct current stimulation*), a volte in combinazione con la logopedia. In aggiunta, si rendono spesso necessarie misure di supporto e educazione rivolte sia al paziente che ai familiari o caregivers.

Per quanto concerne la terapia farmacologica, non vi sono attualmente trattamenti in grado di modificare la malattia, inoltre le prove di efficacia dei trattamenti sintomatici sono al momento piuttosto scarse: gli studi che prevedevano l'uso di farmaci per l'AD hanno difatti portato a risultati modesti. Oltre a ciò, il ricorso a molecole specifiche pare più adatto al trattamento delle patologie in comorbilità piuttosto che alla sintomatologia dell'afasia primaria progressiva: per esempio, per la gestione di gravi stati di agitazione o sintomi psicotici nelle fasi avanzate della malattia potrebbero dare validi risultati neurolettici di nuova generazione. (*Marshall et al., 2018*) È necessario in futuro sviluppare e rinforzare nuovi approcci, valutandone adeguatamente l'efficacia tramite studi controllati, anche in vista di un contesto futuro in cui la riabilitazione cognitiva si muova e si modifichi in concomitanza con le variazioni della farmacoterapia e della malattia stessa.

2 – OBIETTIVO DELLO STUDIO

Il presente studio mira a verificare la presenza di dissociazione tra sostantivi e verbi nelle tre varianti di afasia primaria progressiva. In esso, sono state valutate sia la produzione orale che la comprensione visiva e uditiva. La produzione orale è stata analizzata attraverso compiti di denominazione di immagini; la comprensione è stata invece valutata tramite prove di *picture matching* (abbinamento di immagini), ma anche attraverso compiti di comprensione a partire da una definizione ed esercizi con sinonimi.

Sono stati adoperati items finalizzati e ponderati in riferimento alla frequenza d'uso e rispetto ai concetti di concretezza e abilità di astrazione. L'obiettivo principale di tale studio è di fornire elementi linguistici utili per la diagnosi differenziale fra le tre varianti canoniche della PPA, specialmente negli stadi iniziali della malattia.

3 – PARTE SPERIMENTALE

3.1 MATERIALI E METODI

Campione in studio

In questo studio sperimentale, sono stati esaminati 54 soggetti con diagnosi di afasia primaria progressiva e 42 soggetti sani per gruppo di controllo adeguati in età e livello di istruzione. I pazienti sono stati classificati a seconda delle tre varianti di PPA, in accordo con la classificazione proposta da Gorno Tempini et al. (2011) riportata nel documento *Consensus*: sono dunque stati selezionati 20 soggetti con PPA variante non fluente, di cui 12 uomini e 8 donne, 16 soggetti con PPA variante semantica, di cui 8 uomini e 8 donne e 18 soggetti con PPA variante logopenica, di cui 8 uomini e 10 donne. Tutti i partecipanti allo studio erano di madrelingua italiana.

I criteri di esclusione allo studio sono stati:

- Presenza di storia di altre malattie neurologiche o psichiatriche più gravi
- Storia nota di abuso di alcool e droghe
- Punteggio ischemico di Hackinski uguale o superiore a 2

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esami fisici ed anamnestici, indagini di laboratorio complete, risonanza magnetica e/o scansione TC. La maggior parte dei pazienti è stata sottoposta ad uno studio di risonanza funzionale (FDG-PET).

Valutazione neuropsicologica

È stata eseguita una valutazione neuropsicologica dettagliata, al fine di indagare i principali domini cognitivi. Sono di seguito elencati i test somministrati e le rispettive abilità cognitive sottoposte ad analisi:

- Stato cognitivo globale: Mini Mental State Examination (MMSE) (*Folstein et al., 1975*) e matrici progressive di Raven (*MPR, Raven 1965*);
- Memoria per materiale verbale e spaziale: Rey Auditory Learning Test (*Rey AVLT, Caltagirone et al., 1979*), rievocazione a breve e lungo termine della figura B di Rey (*Splinner & Tognoni 1987; Luzzi et al., 2011*);
- Working memory verbale e spaziale: Digit Span (*Splinner & Tognoni, 1987*), Cubi di Corsi (*Splinner & Tognoni, 1987*);
- Planning and sequencing motorio: Sequenze Motorie di Luria (*Piccirilli et al., 1989*);
- Attenzione selettiva e divisa: Stroop Color Word Test (*Brugnolo et al., 2016*);
- Abilità visuo-spaziali e visuo-percettive: Batteria VOSP (*Warrington EK, James H 1991*);
- Abilità linguistiche: Test di fluenza verbale per categorie (*Splinner & Tognoni 1987*), Verbal Associative Fluency Test (FAS, *Caltagirone et al., 1979*) prove di denominazione, lettura, *word picture matching* di 40 semplici items, batteria B.A.D.A. (*Miceli et al., 1994*);

Nella tabelle che seguono sono state riportate informazioni demografiche e punteggi medi risultanti dalla valutazione neuropsicologica e linguistica per tutti i gruppi dei soggetti.

	N	<i>nfv-PPA</i>	<i>sv-PPA</i>	<i>lv-PPA</i>
N° SOGGETTI	42	20	16	18
ETÀ				
MEDIA (SD)	67,48 (8,26)	72,85 (6,62)	70,19 (6,66)	68,44 (5,44)
RANGE	55-83	59-85	56-77	60-77
SCOLARITÀ				
MEDIA (SD)	10,67 (3,89)	7,60 (3,56)	9,38 (4,88)	9,33 (4,20)
RANGE	5-17	3-13	3-17	3-17
SESSO				
(M/F)	18/24	12/8	8/8	8/10

Tabella 8. *Informazioni e riferimenti di carattere demografico*

	<i>nfv-PPA</i>	<i>sv-PPA</i>	<i>lv-PPA</i>
N° SOGGETTI	20	16	18
ETÀ DI ESORDIO			
MEDIA (SD)	69,82 (7,04)	66,06 (6,70)	66,11 (5,43)
DURATA DI MALATTIA			
MEDIA (SD)	2,53 (1,42)	4,13 (1,93)	2,28 (1,18)
MMSE			
MEDIA (SD)	22,35 (4,65)	23,10 (5,52)	20,18 (6,16)

Tabella 9. *Informazioni e riferimenti di carattere demografico (2)*

	<i>nfv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>sv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>lv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>
ABILITÀ LOGICO-DEDUTTIVE			
Matrici Progressive Colorate di Raven (Max. 36)	20,82 (5,06)	24,57 (6,06)	18,29 (7,54)
ABILITÀ VISUOPERCETTIVA E VISUOSPAZIALE			
VOSP-Screening (Max. 20)	19,50 (0,58)	19,83 (0,39)	19,75 (0,45)
VOSP-Incomplete Letters (Max. 20)	18,50 (1,29)	16,18 (5,88)	16,67 (4,70)
VOSP-Silhouettes (Max. 30)	15,80 (2,77)	8,91 (6,64)	14,80 (3,49)
VOSP-Object Decision (Max. 20)	16,25 (1,50)	13,18 (3,43)	13,82 (3,74)
VOSP-Dot Count (Max. 10)	9,75 (0,50)	9,75 (0,62)	9,45 (1,29)
VOSP-Position Discrimination (Max. 20)	18,00 (0,82)	19,58 (1,16)	18,11 (3,66)
VOSP-Number Location (Max. 10)	5,25 (3,95)	9,09 (1,22)	7,37 (1,50)
VOSP-Cube Analysis (Max. 10)	7,00 (2,83)	8,67 (1,97)	7,64 (1,69)

Tabella 10. *Valutazione del background neuropsicologico: abilità logico-deduttive, abilità visuopercettiva e visuospatiale*

	<i>nfv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>sv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>lv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>
PRASSIA			
IDEOMOTORIA mano dominante (Max. 20)	20,00 (0,00)	19,29 (1,86)	19,20 (1,78)
IDEOMOTORIA mano non dominante (Max. 20)	20,00 (0,00)	19,29 (2,16)	19,20 (1,70)
COSTRUTTIVA: Copia figura B di Rey (Max. 31)	26,25 (4,52)	29,11 (2,54)	26,13 (7,02)

Tabella 11. *Valutazione del background neuropsicologico: abilità prassiche*

	<i>nfv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>sv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>lv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>
MEMORIA			
Digit Span	3,73 (1,01)	4,50 (0,94)	3,53 (1,06)
Cubi di Corsi	4,00 (0,47)	4,50 (0,67)	3,80 (0,68)
RIEVOCAZIONE IMMEDIATA Parole di Rey (max. 75)	20,50 (9,26)	19,00 (8,73)	16,83 (8,65)
RIEVOCAZIONE DIFFERITA Parole di Rey (max. 15)	4,50 (3,11)	2,13 (2,47)	3,00 (2,76)
RIEVOCAZIONE IMMEDIATA Figura B di Rey (Max. 31)	17,75 (6,13)	18,14 (6,70)	17,30 (7,68)
RIEVOCAZIONE DIFFERITA Figura B di Rey (Max. 31)	16,33 (7,65)	17,71 (6,65)	13,10 (8,37)

Tabella 12. *Valutazione del background neuropsicologico: abilità mnesiche*

	<i>nfv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>sv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>lv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>
FUNZIONI ESECUTIVE			
Stroop Colour and Word Test (tempo I)	58,00 (39,99)	35,75 (8,16)	67,85 (32,09)
Stroop Colour and Word test (errori I)	0,67 (1,41)	0,08 (0,29)	2,08 (2,36)
Stroop Colour and Word Test (autocorrezioni I)	0,33 (0,71)	0,08 (0,29)	0,77 (1,54)
Stroop Colour and Word Test (tempo II)	174,00 (102,07)	129,82 (112,77)	172,38 (95,36)
Stroop Colour and Word Test (errori II)	17,50 (17,09)	5,00 (4,75)	14,92 (12,31)
Stroop Colour and Word Test (autocorrezioni II)	6,88 (4,52)	1,91 (2,26)	4,69 (3,61)
Sequenze motorie di Luria (Max. 50)	35,00 (9,86)	41,43 (10,33)	35,85 (13,67)

Tabella 13. *Valutazione del background neuropsicologico: Funzioni Esecutive*

	<i>nfv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>sv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>lv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>
LINGUAGGIO (VALUTAZIONE GENERALE)			
NAMING (Max. 40)	29,60 (10,21)	22,00 (11,68)	31,40 (8,52)
READING (Max. 40)	36,40 (7,15)	40,00 (0,00)	39,47 (1,60)
MATCHING (Max. 40)	39,30 (1,57)	36,00 (7,67)	39,80 (0,56)
FLUENZE CATEGORIALI	23,08 (11,53)	21,29 (9,52)	23,73 (10,30)
FLUENZE FONOLOGICHE (FAS)	8,58 (9,33)	14,14 (7,19)	9,67 (7,05)

Tabella 14. *Valutazione generale di carattere linguistico*

	<i>nfv-PPA</i> Media (Dev. Standard)	<i>sv-PPA</i> Media (Dev. Standard)	<i>lv-PPA</i> Media (Dev. Standard)
LINGUAGGIO – B.A.D.A. (FONOLOGIA E ORTOGRAFIA SUBLESSICALE)			
Discriminazione fonemica (Max. 60)	51,71 (8,39)	59,60 (0,70)	52,08 (8,06)
Accoppiamento uditivo-visivo (Max. 60)	52,27 (9,22)	57,30 (7,85)	51,27 (8,45)
Transcodificazione-ripetizione di non parole (Max. 35)	26,94 (6,22)	33,20 (2,35)	32,71 (2,20)
Transcodificazione-lettura di non parole (Max. 45)	33,24 (8,59)	43,22 (1,86)	41,07 (5,41)
Transcodificazione-scrittura sotto dettato di non parole (Max. 25)	16,44 (5,80)	21,67 (4,21)	21,21 (3,91)

Tabella 15. *Valutazione linguistica per mezzo di prove B.A.D.A: fonologia e ortografia sublessicale*

	<i>nfv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>sv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>lv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>
LINGUAGGIO – B.A.D.A. (PROVE SEMANTICO-LESSICALI)			
DECISIONE LESSICALE UDITIVA (Max. 80)	65,71 (9,41)	69,70 (7,53)	69,25 (9,62)
- Parole (Max. 40)	35,47 (7,96)	37,50 (3,37)	38,33 (2,46)
- Non parole (Max. 40)	30,24 (7,20)	32,20 (7,22)	30,92 (8,55)
DECISIONE LESSICALE VISIVA (Max. 80)	63,36 (11,82)	70,25 (7,72)	68,45 (9,75)
- Parole (Max. 40)	36,79 (5,01)	38,13 (2,85)	39,00 (1,10)
- Non parole (Max. 40)	26,57 (8,79)	32,13 (8,43)	31,91 (6,20)
Transcodificazione- ripetizione di parole (Max. 45)	41,22 (3,41)	43,20 (4,32)	43,00 (2,55)
Transcodificazione- lettura di parole (Max. 92)	80,75 (13,84)	89,11 (2,47)	86,69 (8,26)
Transcodificazione- scrittura sotto dettato di parole (Max. 46)	30,19 (14,19)	41,25 (5,28)	40,09 (5,61)

Tabella 16. *Valutazione linguistica per mezzo di prove B.A.D.A: prove semantico-lessicali*

	<i>nfv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>sv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>	<i>lv-PPA</i> <i>Media</i> <i>(Dev. Standard)</i>
LINGUAGGIO – B.A.D.A. (PROVE GRAMMATICALI)			
Giudizi di grammaticalità visivi (Max. 48)	36,30 (8,29)	34,25 (15,21)	34,78 (8,00)
Giudizi di grammaticalità uditivi (Max. 24)	17,38 (4,17)	17,57 (7,98)	18,50 (4,11)
Ripetizione di frasi (max. 20)	14,67 (5,93)	17,00 (6,16)	14,25 (4,85)
Lettura di frasi (Max. 6)	4,00 (2,32)	6,00 (0,00)	4,67 (1,66)
Comprensione uditiva di frasi (Max. 60)	50,29 (8,10)	57,25 (2,25)	51,18 (6,00)
Comprensione visiva di frasi (Max. 45)	35,15 (11,26)	42,14 (2,27)	35,30 (5,46)

Tabella 17. Valutazione linguistica per mezzo di prove B.A.D.A.: prove grammaticali

L'età media dei soggetti con *nfvPPA* è stata di 72,85 (\pm 6,62), l'età media dei soggetti con *svPPA* è stata di 70,19 (\pm 6,67), l'età media dei soggetti con *lvPPA* è stata di 68,44 (\pm 5,44), mentre l'età media del gruppo di controllo è stata di 67,48 (\pm 8,26). L'istruzione media dei soggetti con *nfvPPA* è stata di 7,60 (\pm 3,56), l'istruzione media dei soggetti con *svPPA* è stata di 9,38 (\pm 4,88), l'istruzione media dei soggetti con *lvPPA* è stata di 9,33 (\pm 4,20), mentre nel gruppo di controllo il valore medio dell'istruzione è risultato 10,67 (\pm 3,89).

Il test Kruskal-Wallis e il test χ^2 non hanno mostrato differenze significative nelle variabili demografiche all'interno dei quattro gruppi. Dal gruppo di pazienti con *svPPA* è emersa una maggiore durata della malattia rispetto al gruppo di pazienti con *nfvPPA* (I-J = -1,60, $p = 0,012$) ed anche rispetto al gruppo di pazienti con *lvPPA* (I-J = -1,85, $p = 0,003$). Nonostante questa differenza riguardo la durata della malattia, né il punteggio del MMSE né il punteggio delle attività linguistiche generali sono risultati differenziati fra i tre gruppi di pazienti.

Compiti sperimentali: prima parte

Denominazione di nomi e verbi

La capacità di recupero mnemonico di nomi e verbi è stata esaminata mediante i compiti di denominazione orale della batteria B.A.D.A. Le attività di denominazione orale consistevano in delle rappresentazioni in bianco e nero di 28 oggetti e 28 azioni. Gli items sono stati selezionati in base alla lunghezza della parola, frequenza d'uso e complessità fonologica. Le immagini sono state presentate una alla volta da un esaminatore, ed è stato richiesto al paziente di denominare il sostantivo oppure il verbo più adeguato rappresentato dall'immagine. Le immagini sono state presentate secondo un ordine sempre fisso in ognuna delle attività.

Sono state classificate come errori solo le risposte che attestavano in modo inequivocabile una difficoltà di recupero lessicale, come casi di mancata risposta, oppure la presenza di circonlocuzioni e parafasie semantiche. Le risposte con presenza di errori fonetici sono state classificate come corrette, così come sono state ritenute corrette tutte le forme grammaticali di sostantivi e verbi e le risposte sbagliate subito seguite da autocorrezione da parte del paziente.

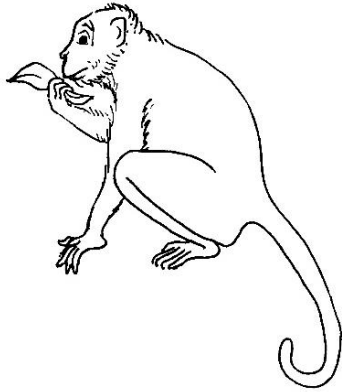


Figura 5. Esempio di prova di denominazione orale di nome della batteria B.A.D.A.

Parola target ricercata: SCIMMIA



Figura 6. Esempio di prova di denominazione orale di verbo della batteria B.A.D.A.

Parola target ricercata: TELEFONARE

Comprensione di nomi e verbi

La comprensione di sostantivi e verbi è stata esaminata utilizzando i compiti di comprensione visiva e uditiva della B.A.D.A, che comprendono rispettivamente 60 voci (40 sostantivi e 20 verbi). Tutti gli items sono stati selezionati in base alla lunghezza della parola, frequenza d'uso e complessità fonologica.

Nei compiti di comprensione uditiva è stato richiesto al paziente di abbinare tutti i sostantivi e verbi che venivano pronunciati dall'esaminatore con l'immagine in bianco e nero ad essi corrispondente. Per ogni item è stato richiesto ai soggetti di scegliere fra l'immagine target ed un certo tipo di distrattore: nella metà dei casi il distrattore era semanticamente collegato alla parola bersaglio (Esempio: *CAROTA/patata*), mentre nell'altra metà il distrattore era fonologicamente collegato al target (Esempio: *TRECCIA/freccia*).

Nei compiti di comprensione visiva è stato richiesto al paziente di abbinare i nomi ed i verbi che vedevamo scritti con la corrispondente immagine in bianco e nero. Analogamente al test di comprensione uditiva, i soggetti dovevano scegliere fra l'immagine che rappresentava la parola target ed un distrattore (semanticamente o fonologicamente collegato ad esso). Anche in questo caso, le risposte errate immediatamente seguite da autocorrezione sono state classificate come corrette.

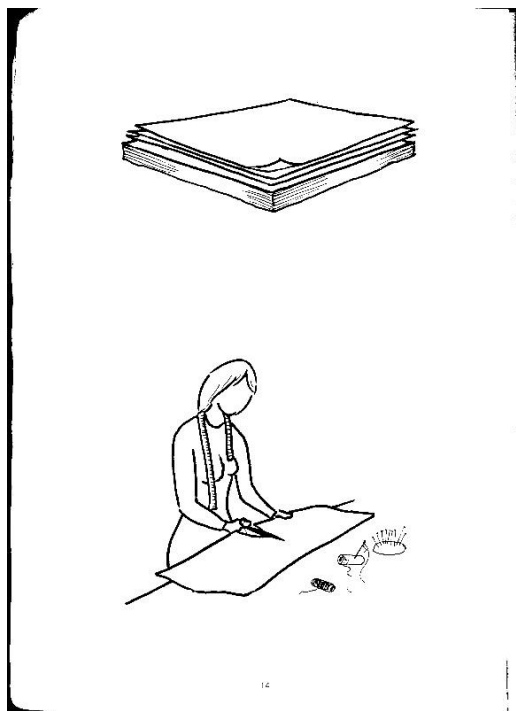


Figura 7. Esempio di prova di comprensione visiva e uditiva di nome della batteria B.A.D.A. in presenza di distrattore di tipo fonologico (“CARTA”)

Parola target ricercata: SARTA

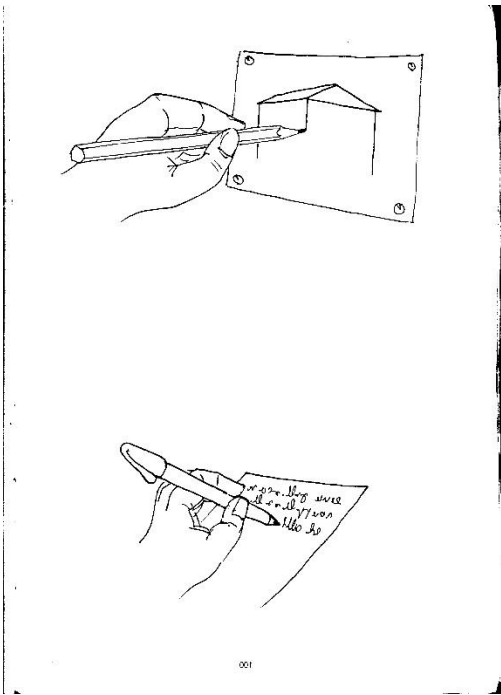


Figura 8. Esempio di prova di comprensione visiva e uditiva di verbo della batteria B.A.D.A in presenza di distrattore di tipo semantico (“SCRIVERE”)

Parola target ricercata: DISEGNARE

Compiti sperimentali: seconda parte

In questa seconda parte dello studio, l'obiettivo è stato di andare a studiare la comprensione di parole in modo più dettagliato, mediante batteria sperimentale, utilizzando compiti e stimoli di diverso tipo. La comprensione di sostantivi verbi non è stata più esaminata per mezzo delle immagini, ma tramite l'utilizzo di materiale verbale scritto oppure orale. Inoltre, gli items sono stati classificati in base al loro grado di concretezza o astrattezza, cercando in questo modo di limitare l'effetto semantico già accennato precedentemente (nomi che rappresentano oggetti e verbi che rappresentano azioni).

Comprensione di sostantivi e verbi a partire da una definizione

È stato richiesto ai pazienti di abbinare una parola che vedevano scritta con la definizione più appropriata da quelle che venivano lette dall'esaminatore, andando a scegliere fra tre diverse opzioni: una costituiva il target in oggetti, le altre costituivano invece delle parole appartenenti alla stessa classe grammaticale (a seconda dei casi, sostantivo o verbo) e semanticamente correlate al bersaglio. Le tre opzioni sono state scritte una sotto l'altra in bianco e nero su un foglio di dimensioni 21 x 29,7 cm.

Il test in questione includeva 40 definizioni di sostantivi (20 concreti e 20 astratti) e 40 definizioni di verbi (20 concreti e 20 astratti). Gli elementi sono stati selezionati da un corpus di parole adattato per frequenza d'uso e per grado di concretezza/astrattezza sulla base dei valori normativi pubblicati da Miceli et al. Le varie definizioni sono state invece tratte da un dizionario di lingua italiana.

Attività con i sinonimi

Ai soggetti sono state presentate 40 triplette di sostantivi scritti (20 concreti e 20 astratti) e 42 triplette di sostantivi scritti (21 concreti e 21 astratti). Le triplette sono state scritte in bianco e nero e presentate una alla volta su un foglio bianco di dimensioni 21 x 29,30 cm. Ciascuna tripletta includeva sul lato sinistro la parola stimolo, mentre sul lato destro due parole appartenenti alla stessa categoria semantica e grammaticale.

È stato richiesto ai pazienti di selezionare la parola più simile nel significato allo stimolo, essi hanno dovuto, cioè, selezionarne il sinonimo. Gli items sono stati selezionati dallo stesso corpus di parole del precedente test e ponderati per grado di frequenza d'uso e per concretezza ed astrattezza.

3.2 RISULTATI

Statistiche

I dati neuropsicologici sono stati esaminati mediante test non parametrici a causa dei ridotti numeri del gruppo e della distribuzione non normale dei dati. I test di Kruskal-Wallis e Mann-Whitney sono stati utilizzati per indagare le differenze all'interno dei gruppi. È stato adottato il test dei segni per ranghi di Wilcoxon per il confronto fra campioni dipendenti (diverse classi di parole o modalità all'interno dei gruppi). Il livello di significatività è stato fissato a $p < 0,05$.

Analisi fra gruppi (nfvPPA – svPPA – lvPPA)

1. Denominazione orale

DENOMINAZIONE DI SOSTANTIVI (i risultati sono riportati nel *grafico A*)

In questi compiti, i pazienti con *svPPA* hanno ottenuto i punteggi più bassi, i quali sono risultati significativamente inferiori rispetto a quelli ottenuti dai pazienti con *nfvPPA* ($U = 45,50$; $p = 0,014$). I pazienti con *nfvPPA* non hanno mostrato differenze significative rispetto ai pazienti con *lvPPA* ($U = 93,50$; n.s.)

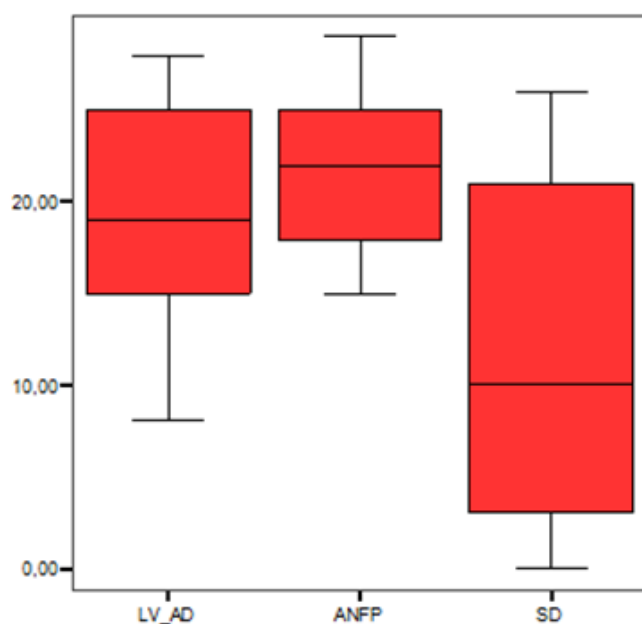


Grafico A. *Denominazione orale di nomi*

DENOMINAZIONE DI VERBI (i risultati sono riportati nel *grafico B*)

Anche in questa tipologia di compito, i pazienti con *svPPA* hanno ottenuto le prestazioni peggiori, ed i loro punteggi sono risultati significativamente inferiori rispetto a quelli ottenuti dai pazienti con *nfvPPA* ($U = 56,50$; $p = 0,019$). In questo test, non sono emerse differenze significative tra gli altri gruppi di pazienti (*svPPA* VS *lvPPA*: $U = 79,00$; n.s.; *lvPPA* VS *nfvPPA*: $U = 79,00$; n.s.)

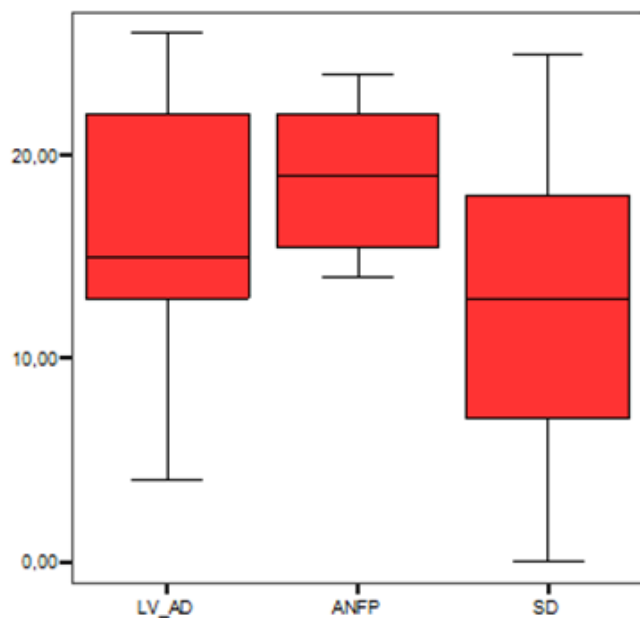


Grafico B. Denominazione orale di verbi

2. Comprensione uditiva

COMPRESIONE Uditiva DI NOMI (i risultati sono riportati nel *grafico C*)

Dal gruppo di pazienti con *svPPA* è emerso il punteggio inferiore, ma non ci sono state differenze significative tra i gruppi in questo test.

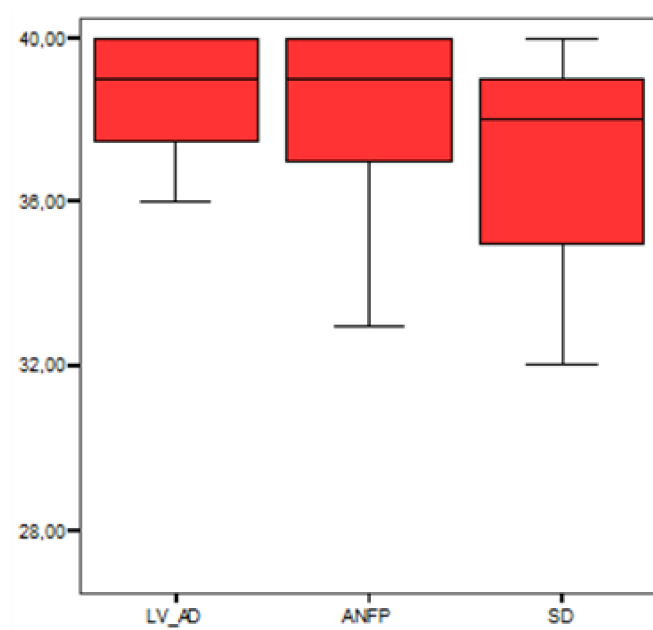


Grafico C. *Comprensione uditiva di nomi*

COMPRESIONE UDITIVA DI VERBI (i risultati sono riportati nel *grafico D*)

I pazienti con *nfvPPA* hanno ottenuto i punteggi più bassi, che sono stati significativamente peggiori rispetto a quelli ottenuti dai pazienti con *lvPPA* ($U = 60,500$; $p = 0,019$). Non sono state osservate altre differenze significative fra i gruppi (*svPPA* VS *lvPPA*: $U = 71,00$; n.s.; *svPPA* VS *nfvPPA*: $U = 84,50$; n.s.)

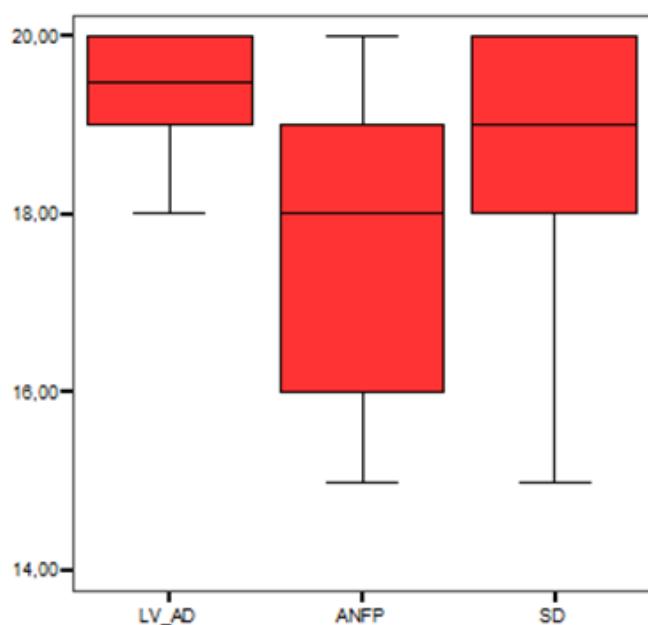


Grafico D. *Comprensione uditiva di verbi*

3. Comprensione visiva

COMPRESIONE VISIVA DI SOSTANTIVI (i risultati sono riportati nel *grafico E*)

Il gruppo di pazienti di svPPA ha mostrato le prestazioni peggiori, ma non ci sono state differenze significative tra i gruppi in questo test.

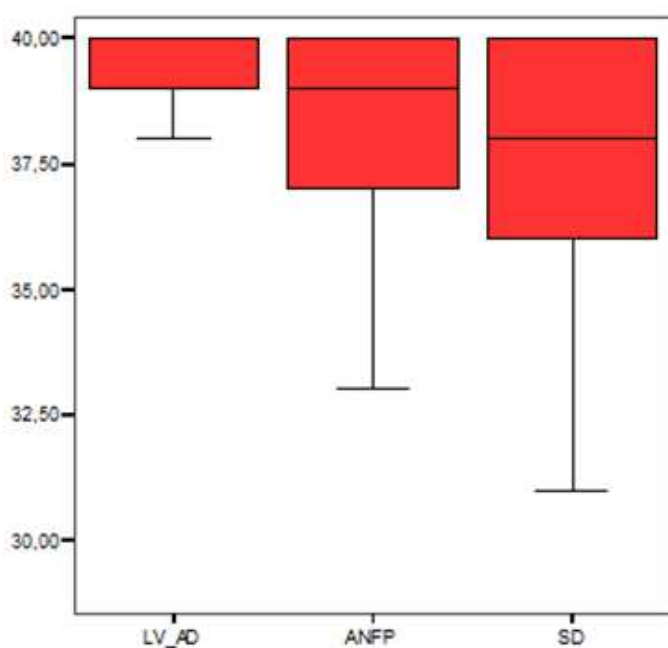


Grafico E. *Comprensione visiva di nomi*

COMPRESIONE VISIVA DI VERBI (i risultati sono riportati nel *grafico F*)

I pazienti con *svPPA* e *nvPPA* in questo test hanno evidenziato delle prestazioni maggiormente compromesse rispetto ai pazienti con *lvPPA* (*nvPPA* VS *lvPPA*: $U = 75,00$, $p = 0,05$; *svPPA* VS *lvPPA*: $U = 55,00$, $p = 0,05$).

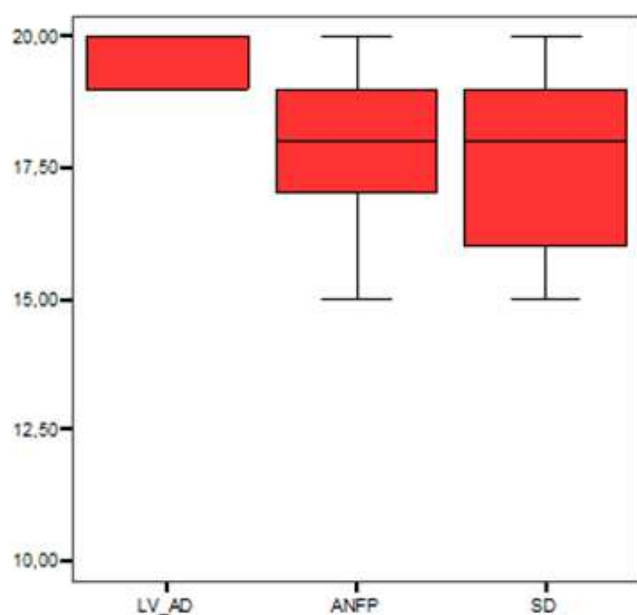


Grafico F. *Comprensione visiva di verbi*

4. Comprensione di sostantivi e verbi a partire da una definizione

COMPRENSIONE DI SOSTANTIVI CONCRETI

Tutti e tre i gruppi di pazienti hanno mostrato delle prestazioni che sono risultate inferiori rispetto ai soggetti sani appartenenti al gruppo di controllo (*nfvPPA* VS HC: $U = 115,50$, $p < 0,0001$; *svPPA* VS HC: $U = 40,00$, $p < 0,0001$; *lvPPA* VS HC: $U = 81,50$, $p < 0,0001$). Non sono state rilevate delle differenze significative tra i tre gruppi di pazienti.

COMPRENSIONE DI VERBI CONCRETI

Tutti i gruppi con varianti di PPA hanno mostrato delle prestazioni peggiori rispetto ai soggetti sani appartenenti al gruppo di controllo (*nfvPPA* VS HC: $U = 116,50$, $p = 0,001$; *svPPA* VS HC: $U = 161,00$, $p = 0,002$; *lvPPA* VS HC: $U = 85,00$, $p < 0,0001$). Non sono state osservate differenze significative all'interno dei tre gruppi di pazienti.

I risultati sono riportati nei grafici *G – H*.

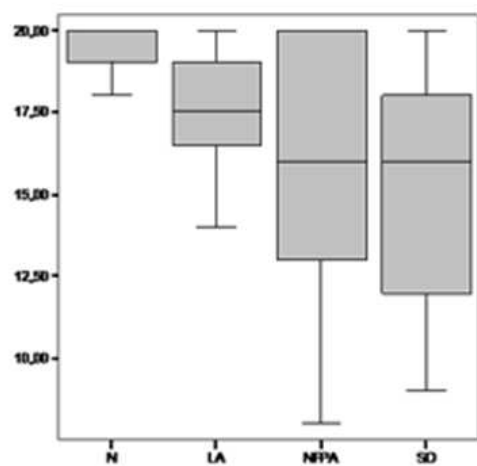


Grafico G. *Definizioni di nomi concreti*

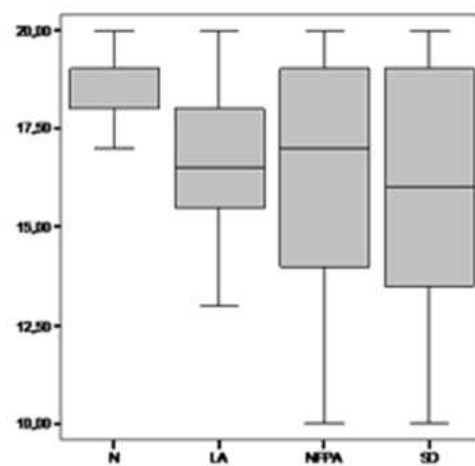


Grafico H. *Definizioni di verbi concreti*

COMPRESIONE DI SOSTANTIVI ASTRATTI

Tutti e tre i gruppi di pazienti hanno presentato delle prestazioni inferiori rispetto ai soggetti sani appartenenti al gruppo di controllo (*nfvPPA* VS HC: $U = 66,00$, $p < 0,0001$; *svPPA* VS HC: $U = 13,50$, $p < 0,0001$; *lvPPA* VS HC: $U = 67,50$, $p < 0,0001$). Non sono state rilevate differenze significative fra i tre gruppi di pazienti.

COMPRESIONE DI VERBI ASTRATTI

Tutti i gruppi di pazienti con varianti di PPA hanno mostrato delle prestazioni ridotte rispetto al gruppo di controllo (*nfvPPA* VS HC: $U = 77,00$, $p < 0,0001$; *svPPA* VS HC: $U = 21,00$, $p < 0,0001$; *lvPPA* VS HC: $U = 133,00$, $p < 0,0001$). Non sono state rilevate altre significative differenze fra i soggetti.

I risultati sono riportati nei grafici *I – L*.

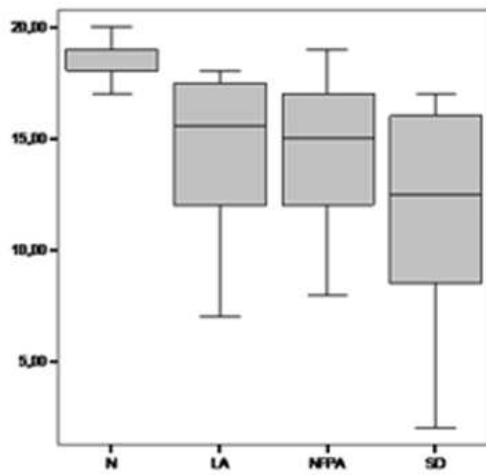


Grafico I. *Definizioni di nomi astratti*

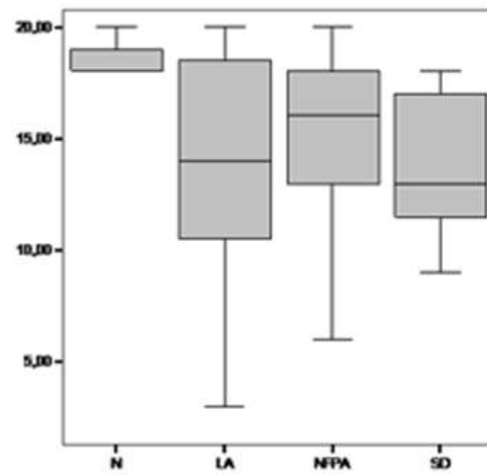


Grafico L. *Definizioni di verbi astratti*

5. Compiti di sinonimia

SINONIMIA DI SOSTANTIVI CONCRETI

I gruppi di pazienti hanno mostrato delle prestazioni peggiori rispetto al gruppo di controllo (*nfvPPA* VS HC: $U = 88,00$, $p < 0,0001$; *svPPA* VS HC: $U = 46,00$, $p < 0,0001$; *lvPPA* VS HC: $U = 71,00$, $p < 0,0001$). Non sono state rilevate differenze significative tra i tre gruppi di pazienti.

SINONIMIA DI VERBI CONCRETI

Tutti i gruppi di pazienti con PPA hanno mostrato prestazioni inferiori rispetto al gruppo di controllo (*nfvPPA* VS HC: $U = 82,00$, $p < 0,0001$; *svPPA* VS HC: $U = 5,500$, $p < 0,0001$; *lvPPA* VS HC: $U = 64,00$, $p < 0,0001$). Non sono state rilevate altre differenze significative fra i gruppi.

I risultati sono riportati nei grafici *M – N*.

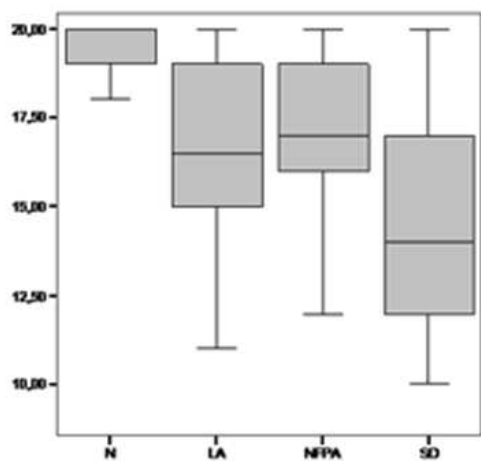


Grafico M. *Sinonimi di nomi concreti*

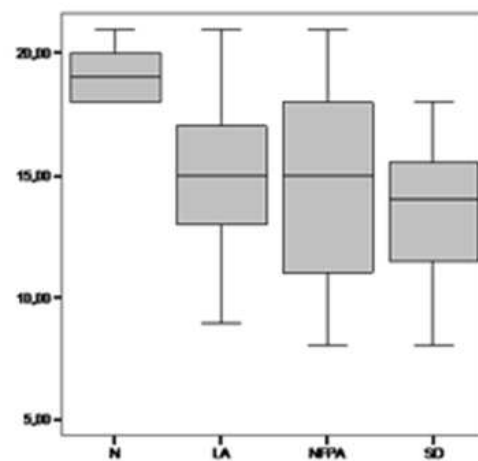


Grafico N. *Sinonimi di verbi concreti*

SINONIMIA DI SOSTANTIVI ASTRATTI

Tutti e tre i gruppi di pazienti hanno presentato delle prestazioni ridotte rispetto ai soggetti del gruppo di controllo (*nfvPPA* VS HC: $U = 18,00$, $p < 0,0001$; *svPPA* VS HC: $U = 27,50$, $p < 0,0001$; *lvPPA* VS HC: $U = 18,00$, $p < 0,0001$). Non sono state rilevate differenze significative tra i tre gruppi di pazienti.

SINONIMIA DI VERBI ASTRATTI

Tutti e tre i gruppi di pazienti hanno presentato prestazioni inferiori rispetto ai soggetti sani appartenenti al gruppo di controllo (*nfvPPA* VS HC: $U = 42,50$, $p < 0,0001$; *svPPA* VS HC: $U = 0,00$, $p < 0,0001$; *lvPPA* VS HC: $U = 42,50$, $p < 0,0001$). Non sono state osservate altre significative differenze fra i gruppi.

I risultati sono riportati nei grafici *O – P*.

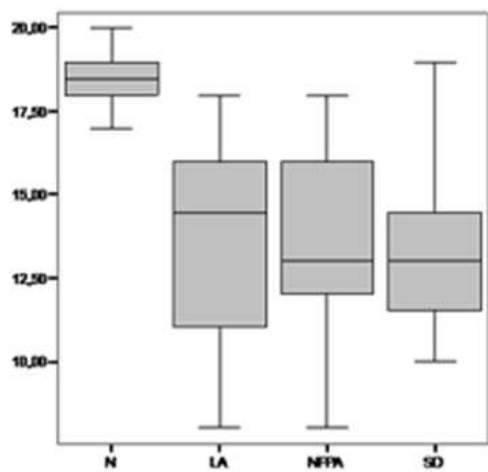


Grafico O. *Sinonimi di nomi astratti*

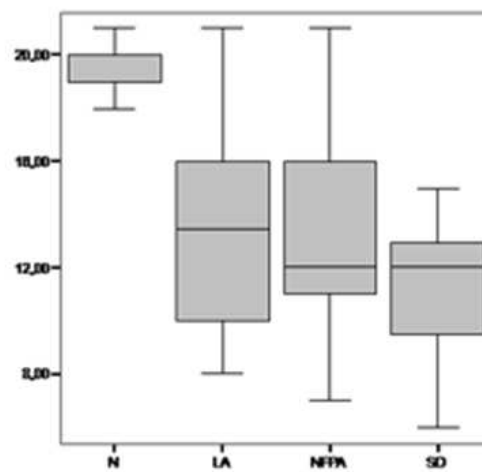


Grafico P. *Sinonimi di verbi astratti*

Sono stati riportati nelle tabelle sottostanti i punteggi risultati dalle prestazioni svolte dai pazienti in ciascuna delle singole prove sperimentali.

	<i>N</i> <i>Media</i> (Dev. Standard)	<i>nfv-PPA</i> <i>Media</i> (Dev. Standard)	<i>sv-PPA</i> <i>Media</i> (Dev. Standard)	<i>lv-PPA</i> <i>Media</i> (Dev. Standard)
BATTERIA SPERIMENTALE – PRIMA PARTE				
Denominazione orale (NOMI) (Max. 28)	/	20,69 (6,83)	11,00 (8,83)	19,21 (6,61)
Denominazione orale (VERBI) (Max. 28)	/	18,19 (5,73)	13,07 (6,91)	15,57 (6,42)
Comprensione uditiva (NOMI) (Max. 40)	/	38,29 (2,20)	36,50 (3,80)	38,63 (1,45)
Comprensione visiva (NOMI) (Max. 40)	/	38,06 (2,67)	37,00 (3,59)	39,20 (0,94)
Comprensione uditiva (VERBI) (Max. 20)	/	17,53 (1,77)	18,43 (1,55)	19,00 (1,62)

Comprensione visiva (VERBI) (Max. 20)	/	17,39 (2,68)	17,79 (1,81)	19,14 (1,03)
--	---	-----------------	-----------------	-----------------

Tabella 18. Risultati della batteria sperimentale – Prima parte

	N <i>Media</i> (Dev. Standard)	nfv-PPA <i>Media</i> (Dev. Standard)	sv-PPA <i>Media</i> (Dev. Standard)	lv-PPA <i>Media</i> (Dev. Standard)
BATTERIA SPERIMENTALE – SECONDA PARTE				
NOMI CONCRETI da definizione (Max. 20)	19,64 (0,66)	16,00 (4,08)	14,75 (3,57)	17,06 (2,49)
NOMI ASTRATTI da definizione (Max. 20)	18,36 (0,96)	14,38 (3,31)	12,06 (4,52)	14,50 (3,35)
VERBI CONCRETI da definizione (Max. 20)	18,86 (0,78)	15,92 (3,43)	15,94 (3,21)	16,25 (2,44)
VERBI ASTRATTI da definizione (Max. 20)	18,83 (0,70)	14,46 (4,56)	13,19 (4,20)	13,94 (5,09)
SINONIMI NOMI CONCRETI (Max. 20)	19,45 (0,67)	16,31 (3,52)	14,47 (3,11)	16,36 (2,71)

SINONIMI NOMI ASTRATTI (Max. 20)	18,57 (0,94)	13,31 (3,07)	13,07 (2,52)	13,71 (3,29)
SINONIMI VERBI CONCRETI (Max. 21)	19,21 (0,92)	14,54 (4,03)	13,60 (2,92)	14,57 (4,22)
SINONIMI VERBI ASTRATTI (Max. 21)	19,64 (0,93)	13,23 (3,88)	11,60 (2,85)	13,43 (3,95)

Tabella 19. *Risultati della batteria sperimentale – Seconda parte*

Analisi all'interno del gruppo

1. Dissociazione tra nomi e verbi in compiti di denominazione orale

Nei pazienti con *nfvPPA*, la dissociazione prevista è stata confermata, riscontrando una significativa compromissione dei verbi rispetto ai sostantivi ($Z = -2,74$, $p = 0,006$). Lo stesso modello di dissociazione è stato osservato nel gruppo di pazienti con *lvPPA* ($Z = -3,19$, $p = 0,001$). Al contrario, dai pazienti con *svPPA* è emersa una tendenza ad essere maggiormente compromessi nei sostantivi rispetto ai verbi, ma non sono emerse delle differenze significative.

2. Dissociazione tra nomi e verbi in compiti di comprensione a partire da una definizione

I pazienti con *svPPA* hanno mostrato una tendenza ad ottenere punteggi inferiori in compiti con i sostantivi rispetto ai verbi con items concreti, ma questo risultato non ha raggiunto il livello di significatività ($Z = -1,73$, $p = 0,08$). Per quanto riguarda gli items astratti, non è stata individuata alcuna tendenza alla dissociazione. Nei compiti di comprensione della B.A.D.A. e nel compito di sinonimia non è stato possibile applicare il Test dei ranghi con segno di Wilcoxon a causa della differenze nel numero di items (40 sostantivi e 20 verbi: 20 sostantivi e 21 verbi).

3. Confronti fra modalità

Non è stata individuata alcuna differenza significative tra comprensione uditiva e visiva all'interno di tutti i gruppi, sia per i sostantivi che per i verbi.

4 – DISCUSSIONE

L'afasia progressiva variante non fluente (*nfvPPA*), l'afasia progressiva variante semantica (*svPPA*) e l'afasia progressiva variante logopenica (*lvPPA*) costituiscono tre varianti di afasia primaria progressiva, una sindrome neurodegenerativa caratterizzata da una compromissione prevalente e relativamente selettiva delle abilità linguistiche. *nfvPPA* e *svPPA* rientrano nello spettro della degenerazione lobare fronto-temporale (FTLD), mentre l'afasia logopenica costituisce spesso una variante atipica della malattia di Alzheimer.

Pertanto, una corretta differenziazione fra le tre varianti cliniche, specialmente nella fase iniziale della patologia, è fondamentale, in quanto ognuna presenta delle implicazioni prognostiche e dunque possibili modalità di intervento terapeutiche. Di frequente, nella fase di esordio, i pazienti con afasia progressiva primaria presentano difficoltà nel ritrovare le parole, per cui individuare eventuali differenze nelle parole che non si riesce a recuperare acquista una grande importanza in termini di diagnosi differenziale. La revisione effettuata da parte della letteratura ha rivelato che i pazienti con *nfvPPA* presentano maggiori difficoltà nella denominazione di verbi rispetto ai sostantivi, mentre si osserva uno schema opposto nei pazienti con *svPPA*. D'altra parte, sono emersi dati contrastanti riguardo alla variante logopenica.

Innanzitutto, il presente studio si poneva l'obiettivo di verificare la presenza della dissociazione sostantivo-verbo in un gruppo abbastanza ampio di soggetti affetti da PPA, con una buona rappresentazione di tutte e tre le varianti, per mezzo di attività di denominazione di immagini, utilizzando adeguati item ponderati in base a frequenza d'uso, età di acquisizione e complessità fonologica. Come previsto, i tre gruppi di

pazienti rivelano un differente modello di compromissione nella denominazione di nomi e verbi.

I pazienti con variante semantica presentano il deficit più grave nella denominazione di sostantivi e verbi. Questa maggior compromissione non può essere semplicemente spiegata con una più lunga durata della malattia nei soggetti con *svPPA* rispetto agli altri gruppi; infatti, la gravità del deterioramento cognitivo è risultata sovrapponibile fra i vari gruppi, così come i test di valutazione linguistica generale. I pazienti con *nfvPPA* e *lvPPA* hanno mostrato prestazioni sovrapposte sia con i verbi sia con i sostantivi, quindi il grado del deficit di denominazione in questi soggetti è abbastanza simile nelle prime fasi.

In riferimento all'effetto per categoria lessicale, come previsto, è emersa una dissociazione V<N nel gruppo di pazienti con *lvPPA*, riscontrando maggiori difficoltà nella denominazione di verbi (azioni) rispetto ai sostantivi (oggetti). Questa differenziazione non può derivare da una maggiore difficoltà di carattere morfologico e morfosintattico dei verbi rispetto ai nomi, in quanto gli item sono stati selezionati e ponderati in base alla loro frequenza d'uso, età di acquisizione e complessità fonologica, inoltre tutte le forme flesse dei verbi sono state accettate come corrette.

Dai pazienti con *svPPA* è emerso uno schema opposto, con una tendenza a meglio denominare i verbi rispetto ai sostantivi, ma non è stata riscontrata una chiara dissociazione tra le due classi di parole. Probabilmente in questo caso la dissociazione non emerge in modo significativo, poiché il deficit nella denominazione risulta grave in generale, per cui anche i punteggi ottenuti con i verbi sono risultati comunque molto bassi. Andando ad esaminare i singoli soggetti, si evince che il 70% di essi ottiene

prestazioni più elevate con i verbi rispetto ai nomi. Questo dato concorda con quanto già descritto dalla letteratura: la compromissione selettiva dei sostantivi deriva dalla presenza di un danno a quelle regioni associate all'elaborazione delle caratteristiche semantiche degli oggetti (lobo temporale), e quindi si tratta di un deficit puramente semantico.

Sono emersi risultati interessanti nei pazienti affetti da variante logopenica: in questo gruppo è stata riscontrata una dissociazione V<N, analogamente ai pazienti con variante non fluente. Questo risultato è in contrasto con alcuni studi nei quali è stata riscontrata una tendenza dei pazienti con *lvPPA* a meglio produrre i verbi rispetto ai sostantivi durante l'eloquio spontaneo. (Mack et al, 2015) Al tempo stesso, i dati emersi da questo studio sono in accordo con i risultati di Silveri et al. (2007) in riferimento a due pazienti classificati come afasici "fluenti"; in quel caso, i soggetti presentavano un deficit nella ripetizione e commettevano frequentemente errori fonologici durante l'eloquio spontaneo, quindi potevano essere considerati affetti da variante logopenica.

Questi risultati contrastanti potrebbero essere ascrivibili ad aspetti di carattere metodologico (diversa tipologia di compito, diverso controllo delle variabili linguistiche come la frequenza d'uso); inoltre, i dati relativi al grave deficit di produzione dei sostantivi nei pazienti con *lvPPA* emergono specialmente durante la valutazione dell'eloquio spontaneo, che implica processi cognitivi e linguistici differenti rispetto ad un compito di denominazione. Infatti, durante l'eloquio spontaneo, il soggetto può decidere liberamente quali nomi o verbi adoperare, in modo da poter usare quelli più semplici per lui (come termini ad una maggiore frequenza d'uso o più semplici per

caratteristiche fonologiche e morfologiche); viceversa, durante un compito di denominazione, solamente un certo stimolo target è corretto.

Un altro obiettivo di questo studio era fornire una valutazione più dettagliata della comprensione di nomi e verbi, meno approfondita in letteratura. A questo proposito, è stato utilizzato un compito di comprensione visiva e uditiva di immagini di oggetti e azioni. Innanzitutto, in tutti e tre i gruppi di pazienti con PPA è emerso un lieve deficit di comprensione. La scoperta più importante è stata che i pazienti con *nfvPPA* presentano un deficit di comprensione uditiva significativamente più grave per i verbi rispetto al gruppo di pazienti con *lvPPA*; questo risultato è emerso anche nella comprensione visiva di verbi. I pazienti con *svPPA* tendono ad ottenere punteggi inferiori nella comprensione visiva e uditiva di sostantivi, tuttavia non sono state riscontrate delle differenze significative fra i gruppi. Questi dati sono in contrasto con i risultati emersi dalla letteratura (*Thompson et al., 2012*), i quali indicavano presenza di deficit di comprensione di nomi e verbi solamente in pazienti con *svPPA*. In effetti, è noto che i soggetti con *nfvPPA* presentano di norma una buona comprensione di singole parole, mentre possono riscontrare difficoltà nella comprensione di frasi sintatticamente complesse.

L'analisi effettuata all'interno del gruppo ha mostrato che i pazienti con *nfvPPA* tendono ad avere una più ridotta comprensione per i verbi rispetto ai nomi, mentre i soggetti con *svPPA* presentano uno schema tendenzialmente opposto. Le prestazioni dei singoli pazienti riflettono questo fatto: nelle prove di comprensione visiva e uditiva, circa l'80% dei pazienti con *nfvPPA* riesce a comprendere i nomi in modo migliore rispetto ai verbi, mentre negli altri gruppi di pazienti le prestazioni risultano

maggiormente eterogenee. Quindi, come previsto, dai pazienti con *nfvPPA* e con *svPPA* emergono profili fra loro opposti nella denominazione orale: i primi tendono a meglio denominare i sostantivi, mentre i secondi i verbi. Infine, i soggetti con variante logopenica hanno mostrato un pattern simile ai pazienti con variante non fluente nel compito di denominazione, ovvero una dissociazione $V < N$; invece, nei compiti di comprensione, il gruppo di pazienti con *nfvPPA* ha mostrato prestazioni significativamente peggiori rispetto al gruppo di pazienti con *lvPPA*.

I risultati ottenuti possono suscitare alcune riflessioni: la revisione della letteratura indica che l'elaborazione del verbo può richiedere risorse cognitive maggiori, andando a coinvolgere funzioni linguistiche ma anche non linguistiche, come la rappresentazione delle caratteristiche motorie e la pianificazione motoria dell'azione espressa dal verbo stesso, per cui al lobo frontale è affidato un ruolo fondamentale.

La presa di coscienza che il gruppo di *nfvPPA* presenta una compromissione sia nella denominazione che nella comprensione di verbi è conforme al modello di atrofia di questi pazienti, il quale coinvolge aree notoriamente implicate nelle funzioni descritte in precedenza (giro frontale inferiore, aree premotorie e motorie supplementari). Tuttavia, in questi compiti, l'effetto dovuto alla semantica non viene eliminato, quindi potrebbe trattarsi di un deficit di comprensione delle "azioni" piuttosto che dei verbi come classe grammaticale. Dunque, la scoperta che i soggetti con *nfvPPA* presentano deficit sia nella produzione che nella comprensione di verbi potrebbe dare un ulteriore credito all'ipotesi che si tratti di una alterata rappresentazione delle azioni a livello semantico. Al contrario, i soggetti con *lvPPA* che rivelano una disparità fra produzione e comprensione potrebbero presentare un deficit lessicale, a livello di lessema.

La tipologia di compito utilizzata per questa prima parte dello studio è basata su test con intermediazione visiva, mediante l'uso di immagini di oggetti ed azioni che costituiscono delle entità concrete, e questo fattore può influenzare le prestazioni dei pazienti. Nella seconda parte dello studio, l'indagine in riferimento alla comprensione si è estesa mediante due ulteriori test. L'utilizzo di immagini è stato stavolta evitato, anche con lo scopo di eliminare eventuali difficoltà legate al deficit visuo-percettivo caratteristico dei pazienti con *svPPA*; è stata inoltre effettuata una valutazione differenziata fra nomi e verbi astratti e concreti, cercando di ridurre l'effetto di confusione dovuto all'aspetto semantico.

La batteria utilizzata ai fini dello studio si è rilevata adeguatamente sensibile allo scopo di rilevare deficit di comprensione di sostantivi e verbi nei pazienti con afasia primaria progressiva. Tutti e tre i gruppi di pazienti hanno mostrato prestazioni significativamente peggiori rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, non sono emerse significative differenze fra i tre gruppi in relazione ai diversi test che sono stati somministrati, fatta eccezione per la tendenza del gruppo di soggetti con *svPPA* ad ottenere punteggi inferiori nei nomi concreti partendo da una definizione rispetto al gruppo di soggetti con *lvPPA*. Tuttavia, l'analisi qualitativa ha mostrato che il gruppo di pazienti con variante semantica ha ottenuto prestazioni peggiori in tutte le attività svolte; pertanto, anche in assenza dello stimolo visivo, i pazienti con *svPPA* mantengono delle prestazioni piuttosto ridotte nei compiti di comprensione di nomi e verbi. I pazienti con *nfvPPA* e *lvPPA* hanno invece presentato delle prestazioni sovrapponibili in questi compiti.

I compiti di comprensione a partire da una definizione coinvolgono anche delle funzioni non linguistiche, come ad esempio funzioni esecutive e memoria di lavoro: il soggetto deve essere in grado di mantenere in memoria la definizione letta dall'esaminatore per alcuni secondi, cercando poi di selezionare la risposta giusta tra le tre opzioni che gli vengono presentate. D'altra parte, i compiti con i sinonimi richiedono di selezionare un termine target scegliendo tra due elementi semanticamente correlati. Pertanto, considerando che i pazienti con *lvPPA* presentano un più importante deficit della memoria di lavoro e delle funzioni esecutive rispetto agli altri pazienti, allora l'esecuzione di tale test potrebbe essere influenzata da questi fattori.

Dall'analisi svolta all'interno del gruppo, non è emersa alcuna chiara dissociazione tra nomi e verbi nelle tre varianti, sebbene i pazienti con *svPPA* tendano a meglio comprendere verbi concreti rispetto a sostantivi concreti. Dall'analisi dei singoli soggetti, emerge che il 70% dei pazienti con *svPPA* riesce a comprendere i verbi in modo migliore rispetto ai sostantivi nella prova di comprensione a partire da una definizione. I pazienti con afasia non fluente e logopenica non hanno mostrato delle risposte omogenee; questi dati potrebbero dunque supportare ulteriormente l'ipotesi che in questo tipo di attività anche le funzioni non linguistiche abbiano una certa rilevanza. Nei compiti con sinonimi, circa l'80% dei soggetti di tutti e tre i gruppi di PPA ha ottenuto punteggi più elevati con i sostantivi rispetto ai verbi, sia con termini concreti che con termini astratti. Quindi, in questo test, dai soggetti con *svPPA* non è emerso un vantaggio per i verbi; probabilmente per tali pazienti questo compito risulta più difficile in quanto viene loro richiesto di scegliere il target corretto fra due termini semanticamente correlati tra loro.

5 – CONCLUSIONE

Sono emersi da questo studio degli interessanti dati relativi all'elaborazione di sostantivi e verbi nelle tre varianti di afasia primaria progressiva. È stata confermata l'esistenza di un profilo opposto nei pazienti con *nfvPPA* e *svPPA* nelle attività di denominazione: dai primi emergono prestazioni significativamente inferiori con i verbi, dai secondi con i nomi.

Tra i dati più innovativi rientra sicuramente l'individuazione di un deficit di compromissione più grave nei verbi nei pazienti con *nfvPPA* rispetto agli altri gruppi e soprattutto rispetto alla variante logopenica. Questi risultati potrebbero inoltre essere utili nella diagnosi differenziale di queste tre varianti nella fase di esordio della patologia, ma anche nell'identificazione dei correlati neuroanatomici che la contraddistinguono.

Sebbene venga diagnosticata con crescente frequenza, l'afasia primaria progressiva è ancora ritenuta una sindrome rara, e dunque risulta a volte complicato ad oggi per medici, pazienti e famigliari accedere a delle risorse adeguate alle proprie esigenze.

Il campo della PPA sta registrando notevoli progressi nell'accuratezza diagnostica, nella caratterizzazione clinica, nella diagnosi differenziale e nella correlazione clinico-patologica. Tuttavia, resta ancora molto lavoro da svolgere allo scopo di identificare interventi più creativi per affrontare la sintomatologia clinica, nonché agenti terapeutici e strategie riabilitative più efficaci mirati al processo patologico sottostante.

Sul piano speculativo, infine, l'afasia primaria progressiva offre opportunità uniche per esplorare la neurobiologia del linguaggio e le basi anatomo-funzionali della vulnerabilità selettiva dei circuiti deputati alla genesi del linguaggio.

BIBLIOGRAFIA

1. Adlam ALR et al., *Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease* (2006) *Cortex* 42, 675-684
2. Aglioti SM, Pizzamiglio L, *Neuropsicologia del linguaggio*, Enciclopedia della Scienza e della Tecnica (2007)
3. Alladi S et al., *Focal cortical presentations of Alzheimer's disease* (2007) *Brain* 130, 2636-2645
4. American Psychiatric Association (2000), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-IV-TR, 4th edition Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association
5. American Psychiatric Association (2013), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-V, Arlington
6. Auclair-Ouellet N et al., *Contribution of language studies to the understanding of cognitive impairment and its progression over time in Parkinson's disease* (2017) *Neurosci. Biobehav. Rev.* 80, 657-672
7. Barnish MS et al., *Speech and communication in Parkinson's disease: a cross-sectional exploratory study in the UK* (2017) *BMJ Open* 7
8. Basso A, *Aphasia and its therapy* (2003) Oxford, Oxford University Press
9. Bedny M et al., *Concepts Are More than Percepts: The Case of Action Verbs*. *Journal of Neuroscience* (2008) 28(44), 11347–11353

10. Berndt R et al., *Orthographic effects in the word substitutions of aphasic patients: an epidemic of right neglect dyslexia?* (2005) *Brain Lang.* 93, 55-63
11. Bier et al., *Relying on procedural memory to enhance independence in daily living activities: smartphone use in a case of semantic dementia,* *Neuropsychological rehabilitation* (2015), 25(6), 913-935
12. Binney RJ et al., *Reading words and other people: a comparison of exception word, familiar face and affect processing in the left and right temporal variants of primary progressive aphasia* (2016) *Cortex* 82, 147-163
13. Bird et al., *Noun–Verb differences? A question of semantics: a response to Shapiro and Caramazza* (2001) *Brain and Language*, 76(2), 213–222
14. Brambati SM et al., *Reading disorders in primary progressive aphasia: a behavioral and neuroimaging study* (2009) *Neuropsychologia* 47, 1893-1900
15. Butts AM et al., *Neuropsychological profiles differ among the three variants of primary progressive aphasia* (2015) *JINS* 21:429–435
16. C. Loeb e M. Tabaton, *Le Demenze*: 1041-1065 (2003)
17. Caramazza A, Hillis A, *Lexical organization of nouns and verbs in the brain* (1991), reprinted from *Nature*, Vol. 349, No. 6312, 788-790
18. Catani M et al., *A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia* (2013) *Brain*; 136 (Pt 8): 2619-2628
19. Catani M et al., *Axonal injury within language network in primary progressive aphasia* (2003) *Ann Neurol*; 53: 242-247

20. Chertkow H et al., *Cognitive neuroscience studies of semantic memory in Alzheimer's disease* (2008) Prog. Brain Res. 169, 393-407
21. Chiacchio L et al., *Slowly progressive aphasia associated with surface dyslexia* (1993) Cortex 29, 145-152
22. Clark DG et al., *Clinicopathologic case report: progressive aphasia in a 77-Year-Old Man* (2003) J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 15, 231-238
23. Croot K et al., *Apraxia of speech and phonological errors in the diagnosis of non-fluent/agrammatic and logopenic variants of primary progressive aphasia*, Journal of Speech, Language and Hearing Research, Vol. 55 (2012)
24. Croot K et al., *Impairment–and activity/participation-directed interventions in progressive language impairment: clinical and theoretical issues* (2009) Aphasiology; 23: 125-160
25. Croot K et al., *Phonological and articulatory impairment in Alzheimer's disease: a case series* (2000) Brain Lang. 75, 277-309
26. Dalton et al., *Describing phonological paraphasias in three variants of primary progressive aphasia*, American Journal of Speech-Language Pathology, Vol. 17 (2018)
27. De Jong S et al., *Common inversion polymorphism at 17q21.31 affects expression of multiple genes in tissue-specific manner* (2012) BMC Genomics 13, 458
28. Denes G, Pizzamiglio L, *Handbook of clinical and experimental neuropsychology* (1999) Hove, Psychology Press

29. Doherty K et al., *Primary progressive aphasia with parkinsonism* (2013) *Mov. Disord.* 28, 741-746
30. Epicentro – Portale dell'epidemiologia della sanità pubblica, Istituto Superiore di Sanità (2018)
31. Farrajota L et al., *Speech therapy in primary progressive aphasia: a pilot study* (2012) *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*; 2: 321-331
32. Fumagalli F., *Le demenze non Alzheimer e l'afasia progressiva primaria* – OPEN SCHOOL Psicoterapia Cognitiva e Ricerca, Milano (2018)
33. Galante E et al., *Primary progressive aphasia: a patient with stress assignment impairment in reading aloud* (2000) *Neurol. Sci.* 21, 39-48
34. Garrard P et al., *Longitudinal profiles of semantic impairment for living and nonliving concepts in dementia of Alzheimer's type* (2001) *J Cogn Neurosci.* 13: 892-909
35. Georgiadis K, *Computational modelling of pathogenic protein spread in neurodegenerative diseases* (2018) *PloS One*; 13 (02)
36. Geschwind N, *Language and the brain* (1972) *Sci Am*; 226: 76-83
37. Giannini et al., *Clinical marker for Alzheimer disease pathology in logopenic primary progressive aphasia* (2017) *Neurology* 88: 2276-2284
38. Gijssels I et al., *Loss of TBK1 is a frequent cause of frontotemporal dementia in a Belgium cohort* (2015) *Neurology*; 85 (24): 2116-2125

39. Gorno-Tempini ML et al., *Classification of primary progressive aphasia and its variants* (2011) *Neurology*, 76(11), 1006–1014
40. Gorno-Tempini ML et al., *Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia*, *Annals of Neurology* (2004), 55(3), 335-346
41. Gorno-Tempini ML et al., *The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia* (2008) *Neurology* 71, 1227-1234
42. Greene JDW et al., *Alzheimer disease and nonfluent progressive aphasia* (1996) *Arch Neurol.* 53, 1072-1078
43. Grossman M, *Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations* (2010), *Nav Rev Neurol* 6:88-97
44. Heitkamp N et al., *A longitudinal linguistic analysis of written text production in a case of semantic variant primary progressive aphasia* (2016) *J Neuroling* 39: 26-37
45. Hillis et al., *Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia*, *Annals of Neurology* (2004); 55(2):268-75
46. Hillis et al., *Lexical organization of nouns and verbs in the brain*, *Nature*, Vol. 349, 788-790 (1991)
47. Hodges JR, Patterson K, *Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome* (2007) *Lancet Neurol* 6: 1004-1014
48. Hoffman et al., *Broadly speaking: vocabulary in semantic dementia shifts towards general, semantically diverse words* (2014) *Cortex*, 55, 30–42

49. Hu WT et al., *Multimodal predictors for Alzheimer disease in nonfluent primary progressive aphasia* (2010) *Neurology* 75, 595-602
50. Impiego delle tecniche di imaging nelle demenze – Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità (2010)
51. Josephs KA et al., *Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech* (2012) *Brain* 135: 1522-1536
52. Josephs KA et al., *Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech*. *Brain* (2006): 129 (Pt. 6): 1385-1398
53. Kemmerer et al., *Word classes in the brain: Implications of linguistic typology for cognitive neuroscience*, Department of Speech, Language, and Hearing Sciences, Purdue University, United States
54. Kim EJ et al., *Inclusion body myopathy with paget disease of bone and frontotemporal dementia linked to VCP p.Arg155Cys in a Korean family* (2011) *Arch. Neurol.* 68, 787-796
55. Knibb JA et al., *Making sense of progressive non-fluent aphasia: an analysis of conversational speech* (2009) *Brain*, 132(10), 2734–2746
56. Làdavas-Berti, *Neuropsicologia* (2014)
57. Lewis FM et al., *Language impairment in Parkinson's disease* (1998) *Aphasiology* 12, 193-206
58. Liu L et al., *Characteristics of language impairment in Parkinson's disease and its influencing factors* (2015) *Transl. Neurodegener.* 4,2

59. Louwersheimer E et al., *Heterogeneous language profiles in patients with primary progressive aphasia due to Alzheimer's disease* (2016) *J Alzheimer's Dis.* 51, 581-590
60. Mackenzie IR et al., *Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies.* *J Neurochem* (2016); 138 (Suppl 1): 54-70
61. Magnin et al., *Primary progressive aphasia in the network of French Alzheimer Plan memory centers* (2016) *J Alz Dis* 54: 1459-1471
62. Mahoney CJ et al., *Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features* (2012) *Brain* 135, 736-750
63. Marcotte et al., *Verb production in the non-fluent and semantic variants of primary progressive aphasia: the influence of lexical and semantic factors* (2014) *Cognitive Neuropsychology*, 31: 7-8, 565-583
64. Marshall et al., *Frontotemporal Dementia: a clinical review*, *Seminars in Neurology* (2019); 39: 251–263.
65. Marshall et al., *Primary progressive aphasia: a clinical approach*, *Journal of Neurology* (2018) 265: 1474-1490
66. Martinet, Andrè, *Linguistica*, in: *Enciclopedia del Novecento* (1978) Roma, Istituto della Enciclopedia Italiana, III, 1021-1033
67. Matias-Guiu JA et al., *Reading difficulties in primary progressive aphasia in a regular language-speaking cohort of patients* (2017) *Neuropsychologia* 101, 132-140

68. McKhann G.M. et al., *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. *Alzheimer Dementia* (2011); 7(3): 263-269
69. Mesulam MM, *Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network*, *Nature reviews. Neurology* (2014) 10(10): 554-69
70. Mesulam MM, *Primary progressive aphasia and the language network*. *Neurology* (2013); 81(05): 456-462
71. Mesulam MM, *Primary progressive aphasia and the left hemisphere language network*, *DND Dementia and Neurocognitive Disorders* (2016); 15(4): 93–102
72. Mesulam MM, *Slowly progressive aphasia without generalized dementia* (1982) *Ann Neurol* 11: 592-598
73. Mesulam MM et al., *Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia* (2008) *Ann. Neurol.* 63, 709–719
74. Mesulam MM et al., *Cortical cholinergic denervation in primary progressive aphasia with Alzheimer pathology* (2019) *Neurology* 92, 1580-1588
75. Mesulam MM et al., *Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia*, *Archives of Neurology* (2009), 66(12), 1545-1551
76. Montembeault M et al., *Naming unique entities in the semantic variant of primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: towards a better understanding of the semantic impairment* (2017) *Neuropsychologia* 95, 11-20

77. Murray LL et al., *Behavioral/nonpharmacological approaches to addressing cognitive-linguistic symptoms in individuals with dementia* (2016) *Perspect ASHA Spec Interest Groups*;1: 12-25
78. Mutani et al., *La Neurologia di Bergamini* (2012)
79. Nicholson et al., *What we know about TMEM106B in neurodegeneration*. *Acta Neuropathol* (2016); 132(05): 639–651
80. Omar R et al., *Flavour identification in frontotemporal lobar degeneration* (2013) *JNNP* 84: 88-93
81. Padovani A et al., *The speech and language FOXP2 gene modulates the phenotype of frontotemporal lobar degeneration* (2010) *J. Alzheimer's Dis.* 22, 923-931
82. Paradis M, *The assessment of bilingual aphasia* (1987) Hillsdale (N.J.), Lawrence Erlbaum Associates
83. Patterson K et al., *Generalization and differentiation in semantic memory: insights from semantic dementia* (2008) *Ann N Y Acad Sci* 1124: 61-76
84. Patterson K et al., *Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes* (2016) *Neurology* 86: 1736-1743
85. Peters F et al., *Neural substrates of phonological and lexicosemantic representations in Alzheimer's disease* (2009) *Hum. Brain Mapp.* 30, 185-199
86. Piguet O et al., *Memory and emotion processing performance contributes to the diagnosis of non-semantic primary progressive aphasia syndromes* (2015) *J Alz Dis* 44: 541–547

87. Pottier C et al., *Genetics of FTL D: overview and what else we can expect from genetic studies* (2016) *J Neurochem*; 138 (Suppl 1): 32-53
88. Rahul DR et al., *Decoding the biology of language and its implications in language acquisition* (2019) *J. Biosci.* 44,25
89. Rahul DR et al., *Language impairment in primary progressive aphasia and other neurodegenerative diseases*, *Journal of Genetics* (2019) 98:95
90. Rascovsky K et al., *Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia*. *Brain* (2011); 134 (Pt. 9): 2456-2477
91. Rhee et al., *Categorization of object descriptions in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: limitation in rule-based processing* (2003) *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3 (2), 120-132
92. Rogalski E et al., *Aphasic variant of Alzheimer disease: clinical, anatomic, and genetic features* (2016) *Neurology*; 87: 1337-1343
93. Rohrer et al., *Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia* (2012) *Neurobiol. Aging* 33, 744-752
94. Rohrer et al., *Exome sequencing reveals a novel partial deletion in the progranulin gene causing primary progressive aphasia* (2013) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 1411-1412
95. Rohrer et al., *Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis*. *The Lancet Neurology* (2015); 14 (03): 253–262

96. Rohrer et al., *Progressive supranuclear palsy syndrome presenting as progressive nonfluent aphasia: a neuropsychological and neuroimaging analysis*. *Mov Disord* (2010); 25 (02): 179-188
97. Rohrer et al., *The clinical spectrum of sporadic and familial forms of frontotemporal dementia*. *J Neurochem* (2016); 138: 6–31
98. Rohrer et al., *The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration* (2009) *Neurology*; 73 (18): 1451-1456
99. Saffran EM, Schwartz MF, Marin OS, *The word order problem in agrammatism* (1980) *Brain and Language*, 10 (2), 263–280
100. Sami S et al., *Neuropsychological signatures of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: pathology versus phenotype* (2018) *Brain*; 141 (08): 2500-2510
101. Scahill RI et al., *Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 4703-4707
102. Silveri MC, Ciccarelli N, *Naming of grammatical classes in frontotemporal dementias: linguistic and non-linguistic factors contribute to noun-verb dissociation* (2007) *Behavioural Neurology*, 18(4), 197–206
103. Silveri et al., *The impact of cognitive reserve on the effectiveness of balance rehabilitation in Parkinson's disease* (2017) *European Journal of Physical Rehabilitation Medicine* 2018 August; 54 (4): 554-9
104. Snowden JS et al., *Progressive aphasia presenting with deep dyslexia and dysgraphia* (2012) *Cortex* 48, 1234-1239

105. Snowden JS et al., *The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships*. Brain (2011); 134 (Pt. 9): 2478-2492
106. Sonty SP et al., *Primary progressive aphasia: PPA and the language network* (2003) Ann Neurol 2003; 53: 35-49.
107. Spinnler H., *Il decadimento demenziale. Inquadramento neurologico e neuropsicologico*, Roma, Il Pensiero Scientifico (1985)
108. Spinnler et al., *Il deterioramento demenziale*, in *Manuale di neuropsicologia*, a cura di G. Denes e L. Pizzamiglio, Bologna, Zanichelli
109. Sriganesh R et al., *Genetics of language and its implications on language interventions* (2018) J. Genet. 97, 1485-1491
110. Thompson CK et al., *Dissociations between fluency and agrammatism in primary progressive aphasia* (2012) Aphasiology; 26: 20-43.
111. Tomasino B et al., *Double-letter processing in surface dyslexia and dysgraphia following a left temporal lesion: a multimodal neuroimaging study* (2015) Cortex 73, 112-130
112. Vigliocco G, Warren, J, Siri S et al., *The role of semantics and grammatical class in the neural representation of words* (2006)
113. Warren JD et al., *Molecular nexopathies: a new paradigm of neurodegenerative disease* (2013) Trends Neurosci 76: 1006-1014
114. Warrington EK, *The selective impairment of semantic memory* (1975) Q J Exp Psychol 27: 635-657

115. Watt S et al., *Surface Dyslexia in nonfluent progressive aphasia* (1997)
Brain Lang. 56, 211-233
116. Whitwell JL et al., *Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study*. Brain (2009); 132 (Pt. 5):
1287-1298
117. Wilson et al., *Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia* (2010) Brain 133: 2069-2088
118. Wong et al., *When nouns and verbs degrade: Facilitating communication in semantic dementia*, Aphasiology (2009), 23(2), 286-301

APPENDICE

Elenco degli acronimi utilizzati

AD: Malattia di Alzheimer

ATL: Lobo Temporale Anteriore

CBD: Degenerazione cortico-basale

FTD: Demenza fronto-temporale

FTLD: Degenerazione lobare fronto-temporale

IFG: Giro Frontale Inferiore

MCI: Mild Cognitive Impairment

MRI: Imaging a Risonanza Magnetica

NDDs: Patologie Neurodegenerative (*NeuroDegenerative Diseases*)

PD: Morbo di Parkinson

PET: Tomografia ad Emissione di Positroni

PPA: Afasia Primaria Progressiva

- lvPPA: Variante Logopenica

- nfvPPA: Variante Non Fluente

- svPPA: Variante Semantica

PSP: Paralisi Sopranucleare Progressiva

rTMS: Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva

SNC: Sistema Nervoso Centrale

SPECT: Tomografia a Emissione di fotone singolo

STG: Giro Temporale Superiore

TC: Tomografia Computerizzata

tDCS: Stimolazione Transcranica a Corrente Diretta continua

TPJ: Giunzione Temporo Parietale

VD: Demenza Vascolare

RINGRAZIAMENTI

L'inizio di questo progetto di tesi è avvenuto con l'apertura di questa ultima parte, e so già che in questo modo finirà anche per concludersi, so già che le parole qui riportate non saranno mai sufficienti per condensare quanto davvero vorrei scrivere su ogni persona.

È una strana sensazione, il riprendere fiato dopo così tanto tempo, voltarsi meravigliati e comprendere solamente in seguito quanto sia stato fatto e, soprattutto, grazie a chi è stato possibile farlo, attraverso quel solito, piacevolmente ripetitivo, gioco di esistenze intrecciate, che ogni tanto smettono di essere solamente una piccola parte di un continuo movimento. In questo ho sempre creduto: le parole sono come le persone, non sono fatte per stare sole.

Ringrazio la mia relatrice Simona Luzzi, per avermi tramandato pura passione durante le sue lezioni, per avermi insegnato che quando si è felici si sorride con gli occhi e che «Ogni spiegazione razionale sulle emozioni non è mai vera », ed avermi trasmesso così tanta curiosità nei confronti delle infinite, ma ancora così poco note, possibilità della mente, alimentando senza sosta il mio umano desiderio di comprendere e di conoscere.

Ringrazio Paola Del Gaudio, Rosaria D'Antuono, Antonia Manicone e Roberta d'Ottavio, solo alcune fra le guide di tirocinio che ho avuto l'opportunità di incontrare, e che hanno saputo guidarmi attraverso le mille sfaccettature di questo continuo percorso di costruzione e relazione, con pazienza, comprensione ed amore.

Ringrazio la mia famiglia, per ricordarmi che qualunque cosa accada, esiste un posto in cui posso sempre tornare e per avermi permesso di vivere questo percorso. Ringrazio mia mamma per essere e per fare meravigliosamente tutto ciò che si può desiderare da una mamma, per essere la mia luce in ogni istante della vita, l'unica che mi riconoscerebbe anche "quando non può farmi una treccina".

Ringrazio Clarissa, per non avermi mai dato motivo di dubitare della tua preziosa amicizia, per esserci sempre stata, per non avermi mai fatto mancare una parola gentile, a tenermi saldamente per mano anche quando un momento di tristezza voleva scacciare un sorriso, per tutti gli incontri mattutini che poi sono diventati ritardi, per i momenti di pausa studio durati mezz'ora, per le risate condivise, i soprannomi, per i programmi in tv e i bitter con i biscotti, per le telefonate terapeutiche dell'ultimo minuto. Grazie per il tempo pieno, grazie per la te più vera, grazie per i denti stretti, i difetti, per le botte d'allegria, per la nostra fantasia.

Ringrazio Linda e i saluti provvidenziali del primo giorno davanti ad un ascensore, quelli che ti porteranno ad essere nientedimeno che fianco a fianco ad una persona fino a che questa diventa lo specchio della tua anima, ad ascoltarsi senza riserve dal primo momento, ad ordinare la stessa pizza senza saperlo, ricordarsi reciprocamente che ci si merita del bene, a darsi reciprocamente manforte, dirsi grazie perché «Niente è poco», a colorare ogni singolo giorno, inventare nuove possibilità, superare i momenti no, trovare pretesti per ridere, e per riderne.

Ringrazio Mairi, per tutte le volte in cui guardandoti ho pensato «Per fortuna che ci sei», che fosse in qualche sede di tirocinio che come al solito ci vedeva unite, ed ogni tanto a sentirci dire di essere belle come il sole, che fosse durante una pattinata sul lungomare, una riflessione sugli scogli o una colazione in compagnia. Per tutte le volte in cui mi hai fatto riscoprire la bellezza nelle piccole cose, per tutte le volte che ho capito che insieme avremmo potuto condividere anche il dolore, purché continuassimo a tenerci per mano.

Ringrazio Giorgia per la tua risata argentina e pura, per le storie di vita vissuta, per i nomi inventati di città, per l'amore che riponi in tutte le fotografie mentre ti impegni a conservare i tuoi ricordi, e perché sai praticamente a memoria la mappa della metro di Parigi.

Ringrazio Claudia e Elisa per le mille ed una avventure vissute nella stessa casa, quella con il cartellone colorato all'ingresso, per i balletti improvvisati, le serate in buona compagnia alla scoperta dei pub anconetani, le confidenze della domenica sera, le corse di prima mattina dietro ai pullman, i film discutibili e mal consigliati,

i popcorn artigianali con il caramello, le partenze prevenute (fortunatamente) e le serie tv che si fanno malinconiche proprio negli episodi speciali di San Valentino.

Ringrazio ogni persona che, fra le mura di questi palazzi che mi hanno affasciata sin dal primo istante, ha condiviso con me un momento di gioia o di tristezza, ringrazio tutti coloro che ho avuto la possibilità di conoscere fra le strade di questa città e che hanno contribuito a rendere ognuno di questi attimi degno di un ricordo.

Ringrazio Arianna per essere la prova tangibile che un'amicizia vera non ha bisogno di tempo né di spazio, perché davanti alla persona giusta diventa semplice anche aprire il proprio cuore. Ringrazio Alessandro per il *life coaching* che non manca mai, ringrazio Giulia per il supporto inesauribile durante qualche trick che ci ha viste spalleggiarci in palestra.

Ringrazio Benedetta, mia prima compagna in questo cammino universitario, per non avermi mai lasciata sola in ognuna delle nostre avventure ed aver reso ognuno di questi inizi migliore di quello che potesse già essere. Ringrazio Antonio e Vincenzo per essere sempre riusciti ad allietare una serata di studio con la loro inesauribile positività e le loro canzoni, e per avermi trasportata col loro entusiasmo, che per fortuna è contagioso, con serenità e paura, coraggio ed avventura.

Ringrazio degli amici davvero speciali, per dimostrarmi, ogni singolo giorno e oramai da diversi anni, che il profondo affetto che ci lega ha sempre più vigore rispetto ai chilometri di distanza che puntualmente intervengono a separarci. Avete caratteri, personalità, città di provenienza così diverse, ma un unico posto nel mio cuore sin dal primo istante. Siete le persone che ognuno dovrebbe meritare di avere nella propria vita, ed io sono grata ed orgogliosa di potervi chiamare amici nella mia.

Ringrazio Chiara, perché riesci a rendere indimenticabile (in ogni senso, lo sappiamo) ogni momento trascorso insieme, perché il rivedersi per un giorno vale ogni mese di attesa, per i ricordi meravigliosi che abbiamo la fortuna di custodire, che sia l'ultima serata di un pub oppure quei «quindici minuti di fama» che chissà se spettano a tutti. Mi piacerebbe avere almeno metà della tua forza d'animo e dell'estate sempreverde che ti porti dentro.

Ringrazio Federica per supportarmi incondizionatamente da prima ancora che avessi imparato a camminare, a nuotare e scrivere. D'altronde, ogni mio inizio è stato anche il tuo, e non potrei essere più fiera di ciò che siamo diventate, a partire dalle due bambine che creavano castelli con la sabbia raccontandosi leggende inventate al momento e che ancora oggi cantano High School Musical.

Ringrazio Stefano per insegnarmi ogni giorno che la sensibilità non è mai una debolezza, ma il più grande punto di forza, per gli immensi abbracci in pigiama ed i sorrisi commossi dopo un'esibizione allo spettacolo di Natale, per le ansie e le paure condivise, per le foto dei compleanni tutte uguali, per tutti i nostri concerti insieme in giro per l'Italia, per essere il miglior amico che potessi desiderare.

Ringrazio Lucrezia perché se mi domandassero cosa significa avere una bella anima il tuo nome sarebbe la mia sola risposta, perché in ogni momento di difficoltà so che c'è qualcuno che capisce sempre e comunque anche il mio silenzio, per la tua profonda e rara sensibilità, per tutto ciò che ti rende indimenticabile.

Ringrazio Helena perché quando ci siamo incontrate per la seconda volta (e neppure ricordavi la prima) non avrei immaginato che ce ne sarebbero state così tante altre, per le mille giornate ed i ricordi intessuti grazie alla musica, per i concerti in posti improbabili, per le sigle degli anime, per le cinque foto all'anno che riusciamo a farci ma che comunque escono fuori sempre bene.

Ringrazio Liliana, compagna di ricordi, emozioni e confidenze nelle peggiori e migliori circostanze, per essere capace di leggere in ogni momento il mio stato d'animo anche quando fra noi c'è solamente uno schermo, per "Di sole e d'azzurro" sull'altalena, per i film al cinema a tempo limitato, per le lunghe passeggiate, per le pizze da dividere, per le coppette piccole con rocher e stracciatella.

Ringrazio tutti i miei amici passati e presenti, per rendere una passeggiata notturna, una gita fuori porta, una cena in pizzeria o anche solo delle semplici "vasche" nel centro della città il momento più atteso alla fine di ogni settimana.

Ringrazio Alessandra per l'immane e bellissima sinergia che riusciamo a creare ogni volta che ci incontriamo, anche dopo anni, anche fuori da una sala danza. Ringrazio Niccolò per il buon sorriso sempre presente sul tuo viso, ringrazio Paolo per la sagace ironia e la compagnia in mille occasioni. Ringrazio Marco e Mauro per il supporto reciproco e mai troppo distante, ringrazio Alessia per impreziosire la mia vita anche da lontano con i tuoi colori, ringrazio Lorenzo perché in un modo o in un altro riusciamo sempre a ritrovarci.

Ultimo, ma non certo per importanza, desidero rivolgere un profondo e sentito ringraziamento a tutto ciò che ha costituito in questi anni il mio percorso formativo, come figura sanitaria ma soprattutto come persona: mi sono sentita proiettata in un mondo al quale, se me lo avessero detto in passato, non avrei mai creduto di poter appartenere ma che ad oggi costituisce a tutti gli effetti la mia vita. Ai miei compagni di corso e futuri colleghi: non avrei potuto desiderare niente di più rispetto a quanto siete stati voi per me, auguro solo il meglio ad ognuno.

“Poi mi mostrò anche questo disegno :), ed io imparai che significava «essere felici»”

Mark Haddon, *“Lo strano caso del cane ucciso a mezzanotte”*