UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Logopedia

VALUTAZIONE DEL LINGUAGGIO IN SOGGETTI AFFETTI DA DISTURBO COGNITIVO LIEVE (MILD COGNITIVE IMPAIRMENT) MEDIANTE L'UTILIZZO DELLA SAND BATTERY

Relatore:

Prof.ssa Simona Luzzi

Tesi di Laurea di:

Martina Possanzini

A.A. 2019/2020

Ai miei nonni, il mio esempio di vita e di questo 2020.

Ai miei genitori, le mie radici e le mie ali.

A Matteo, l'altra metà di me.

A me stessa, per aver dimostrato, che posso fare dei miei sogni la realtà.

Indice

1. Introduzione 1
1.1. Mild Cognitive Impairment 1
Definizione 1
Epidemiologia 2
Classificazione 3
Fattori di rischio 5
Caratteristiche cliniche: segni e sintomi 6
Criteri clinici e approccio alla diagnosi 7
Ruolo della genetica nella diagnosi 11
Biomarcatori e tecniche di imaging 12
Criteri clinici di base 14
Trattamento farmacologico e non farmacologico 15

2. Demenze 19
Definizione 19
Epidemiologia 20
Classificazione 21
Fattori di rischio e prevenzione 22
Caratteristiche cliniche 23
Diagnosi 24
Nuovi criteri diagnostici di demenza del NINCDS – ADRDA (2011) 26

3. Tipologie principali di demenza 28
3.1. Demenza di Alzheimer 28
Definizione ed epidemiologia 28
Eziologia 28
Caratteristiche cliniche 29
Criteri di classificazione per l'AD 30
Criteri clinici AD per scopi di ricerca 32
Approccio diagnostico 34
3.2. Demenza Frontotemporale 36
Definizione e classificazione 36

Epidemiologia 37
Patologia 37
FTD variante comportamentale (bvFTD) 38
Criteri diagnostici bvFTD 39
3.3. Afasia Primaria Progressiva 41
Definizione 41
Afasia primaria progressiva variante semantica (svPPA) 42
Afasia primaria progressiva variante non fluente (nfvPPA) 44
Afasia primaria progressiva variante logopenica (lvPPA) 47
Test linguistici per valutare l'APP 48
Criteri diagnostico-linguistici delle tre varianti di APP 49
Strategie terapeutiche per la PPA 51
3.4. Demenza con corpi di Lewy 53
Aspetti peculiari DBL 53
Criteri clinico-diagnostici DBL 53

4. Il linguaggio nelle demenze 57
Linguaggio come indicatore di declino cognitivo 57
Analisi del discorso nel declino cognitivo: impatto nella vita quotidiana 57
Afasia progressiva primaria versus AD 59
Depressione versus AD 60
Attività di produzione di linguaggio spontaneo e connesso 60
Contenuto semantico 61
Sintassi e morfologia 63
Pragmatica 63
Fluenza 64
Monitoraggio del parlato 65
Considerazioni a seguito dell'analisi del discorso 65
Attività di ricerca di parole: compito di denominazione 66

5. Parte sperimentale 67
Obiettivo dello studio 67

6. Materiali e metodi 68
Campione di studio 68
Batteria sperimentale SAND (Screening for Aphasia in Neuro-Degeneration) 69
6.1. Composizione della batteria 69
6.2. Analisi statistica della batteria 75

7. Risultati 76
Statistica descrittiva 76
7.1. Variabili demografiche 76
7.2. Variabili cognitive 76
Statistica inferenziale 80
7.3. Variabili demografiche 80
7.4. Variabili cognitive 80
7.5. Analisi statistica 83
7.6. Analisi qualitativa 84
Rappresentazione grafica 86

8. Discussione e conclusioni 93

9. Bibliografia 96

10. Sitografia 107

Ringraziamenti 108

1. Introduzione

L'MCI è lo stadio tra il declino cognitivo previsto nel normale invecchiamento, e quello più grave, riscontrato nella demenza. È caratterizzato da deficit che possono coinvolgere: la memoria, il linguaggio, il pensiero e il giudizio. L'MCI è diventato un argomento importante nella pratica clinica e nella ricerca. Sono in corso numerosi studi randomizzati e controllati per il sottotipo MCI a causa di AD, e i medici devono essere consapevoli di queste opportunità di ricerca per i loro pazienti. Man mano che vengono identificate eziologie curabili di MCI (come quelle dovute a condizioni psichiatriche, farmaci o comorbidità mediche), i deficit cognitivi possono essere reversibili. Lo sviluppo di biomarcatori dovrebbe fornire al clinico nuovi strumenti per identificare e, si spera, curare l'MCI (Petersen, 2016).

1.1. Mild Cognitive Impairment

Definizione

Identificare in fase precoce il deterioramento cognitivo è diventata una sfida sempre più importante: decenni fa, era soddisfacente distinguere la demenza dal tipico invecchiamento cognitivo, ma negli ultimi anni ha preso campo il desiderio di prendere una decisione più approfondita sulla malattia incipiente. Proprio per questo, lo spettro clinico dalla demenza si è esteso al *"Decadimento Cognitivo Lieve" (Mild Cognitive Impairment – MCI)*. L'MCI è considerato la terra di confine tra i cambiamenti cognitivi dell'invecchiamento e la demenza molto precoce; ma, sebbene concettualmente ragionevole, il costrutto pone difficoltà nella pratica clinica (Petersen, 2016).

Secondo Petersen (2016), il Mild Cognitive Impairment (MCI) *è una sindrome neurologica caratterizzata da uno stato di deterioramento cognitivo lieve che affligge soggetti che presentano un deficit cognitivo maggiore rispetto a quello statisticamente atteso in base all'età e al livello di istruzione, ma che sono ancora in grado di svolgere le proprie attività giornaliere.*

Tale condizione è connotata dall'evidenza oggettiva di una menomazione della memoria non ancora tale da potersi ricomprendere nella definizione di demenza conclamata.
L'MCI ha ricevuto molteplici definizioni alternative: *demenza incipiente, deficit isolato della memoria, deficit della memoria associato all'età, disordine cognitivo lieve* e *deterioramento cognitivo in assenza di demenza.*
Il Mild Cognitive Impairment viene quindi considerata una forma di *pre-demenza*, collocandosi in una fase di transizione tra il normale invecchiamento e la demenza vera e propria (Maddalena, 2012).

Epidemiologia

Sono stati condotti numerosi studi internazionali sulla popolazione per documentare la frequenza del MCI, stimando la sua prevalenza tra il 15% e il 20% nelle persone di età pari o superiore a 60 anni. Il tasso annuo nel quale l'MCI progredisce verso la demenza varia tra l'8% e il 15%, il che dimostra quanto il deterioramento cognitivo lieve sia una condizione importante da identificare e trattare.
Il Mayo Clinic Study of Aging, tramite uno studio sulla popolazione nella contea di Olmsted, Minnesota, ha rilevato che la prevalenza complessiva di MCI è del 16% nei residenti di età pari o superiore a 70 anni. L' MCI è chiaramente una condizione correlata all'età e, nella misura in cui la valutazione suggerisce un'eziologia degenerativa, l'AD è molto probabile.
Sempre lo stesso Istituto, ha seguito soggetti di età pari o superiore a 70 anni per una mediana di 5 anni e ha riscontrato che il tasso di progressione era compreso tra il 5% e il 6% all'anno. I tassi sono più bassi nei soggetti più giovani e aumentano notevolmente con l'età (Petersen, 2016).

Le reviews dei molteplici studi condotti sull'argomento dimostrano come i soggetti affetti da MCI abbiano un rischio incrementato di sviluppare la Malattia di Alzheimer che va dall'1 al 28% per anno. Questa grande variabilità sta a dimostrare la varietà di: criteri diagnostici e strumenti; nonché il fatto che sino ad oggi solo piccoli gruppi di studio sono stati impiegati nell'indagare la materia. La progressione verso la demenza arriva al 20-50% in 2-3 anni; e secondo una stima potrebbe raggiungere il 60-100% in 5-10 anni (Maddalena, 2012).

Classificazione

Nel corso degli anni, si è assistito all'evoluzione di varie categorie di classificazione per l'MCI. I criteri della Mayo Clinic, precedentemente formulati, si concentravano prevalentemente sul disturbo della memoria e sono stati sviluppati per chiarire i primi stadi sintomatici di AD. Tuttavia, divenne presto evidente, che non tutti gli stati cognitivi intermittenti rappresentavano un'incipiente AD, né tutti i pazienti presentavano solo una compromissione della memoria. Per far fronte a questa situazione, il Key Symposium che si è tenuto a Stoccolma nel 2003 e nel 2004, ha provveduto a pubblicare criteri di più ampia portata.

Questi criteri hanno raggiunto due obiettivi:

1. Ampliare lo schema di classificazione oltre la memoria
2. Riconoscere che l'MCI potrebbe derivare da una varietà di eziologie e non solo dall'AD

Questa caratterizzazione dell'MCI ha portato alla distinzione tra la *forma amnestica dell'MCI* e la *forma non amnestica dell'MCI*, poiché queste sindromi cliniche sembrano essere allineate alle eziologie in modo differenziale ed inoltre, possono avere outcome variabili.

Inoltre, si deve tenere in considerazione che, in base ai domini coinvolti, distinguiamo: la *forma a singolo dominio (single domain impairment, sd-MCI)* in cui è coinvolto un unico dominio cognitivo e la *forma a dominio multiplo (multi-domain impairment, md-MCI)* in cui sono coinvolti più domini cognitivi; si tratta di una tipologia più comune rispetto alla sovrascritta. Ne consegue la presenza di 4 sottotipi di MCI:

Forma Amnestica a singolo dominio (Amnestic MCI single domain o *Isolated Memory Impairment)*: menomazione isolata a carico della memoria, in cui è coinvolto il solo dominio cognitivo della memoria che si correla massimamente ad un'evoluzione in Malattia di Alzheimer (Alzheimer Disease, AD); è stato dimostrato che si tratta di una forma tendenzialmente rara.

Forma Amnestica a dominio multiplo (Amenestic MCI multiple domain): in cui la funzione cognitiva della memoria è coinvolta insieme ad uno o più domini cognitivi; si tratta della forma statisticamente prevalente.

Forma Non Amnestica a singolo dominio (Non Amnestic MCI single domain): in cui è coinvolto un solo dominio cognitivo che non sia quello mnesico.
Forma Non Amnestica a dominio multiplo (Non Amnestic MCI multiple domain): in cui sono coinvolti due o più domini cognitivi che non siano quelli mnesici.

L'MCI Amnestico è generalmente considerato come il tipico stadio prodromico della demenza di Alzheimer, ma anche altri fenotipi possono essere associati a tale forma di MCI: come l'*afasia logopenica*, l'*atrofia corticale posteriore* (nota anche come variante visiva) o la *demenza frontotemporale disesecutiva*. Il concetto chiave è che non tutte le forme di MCI precedono un'AD: può infatti evolvere anche nella *degenerazione frontotemporale*, *demenza a corpi di Lewy* e *demenza vascolare.*

Nel 2011, il National Institue on Aging (NIA) e l'Alzheimer's Association, hanno convocato gruppi di lavoro per sviluppare i criteri per l'intero spettro dell'AD. Questi ultimi, per ciò che concerne i criteri per l'MCI, hanno essenzialmente adottato quelli del Simposio, rendendo al contempo più esplicite alcune delle funzionalità diagnostiche. Hanno aggiunto i biomarcatori per la patofisiologia dell'AD, nel tentativo di perfezionare l'eziologia sottostante e, quindi, prevedere l'esito. La differenza sostanziale è che questi criteri non distinguevano tra forma amnestica e non amnestica.

Il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali – Edizione 5 (DSM – 5), pubblicato nel 2013, nella categoria generale dei disordini neurocognitivi, presenta, tra i criteri, una fase di "predemenza" chiamata *"Disturbo Neurocognitivo Lieve" (Mild Neurocognitive Disorder)*. Il costrutto è molto simile ai criteri per l'MCI del Simposio e suggerisce che, oltre alla classificazione sindromica, alcune caratteristiche consentirebbero la sotto-classificazione della presentazione clinica in eziologie patologiche. La categoria del lieve disturbo neurocognitivo dovuto all'AD è molto simile alla classificazione dell'MCI dovuta all'AD formulata dai gruppi di lavoro del NIA e dell'Alzheimer's Association.

In conclusione, nel corso di diversi anni, il costrutto dell'AD prodromico si è evoluto grazie ad un'osservazione più approfondita dell'MCI amnestico. Si è visto infatti che,

quando l'MCI amnestico è accoppiato a determinati biomarcatori (amiloide o amiloide e tau), approssimava alle prime fasi sintomatiche del processo di AD (Petersen 2016).

Fattori di rischio

Attualmente i dati per determinare l'MCI sono limitati, ma è necessario rilevare ed approfondire i fattori di rischio che lo determinano. Sebbene infatti questi ultimi siano numerosi, la reale causa è ancora sconosciuta. Attualmente il principale fattore di rischio per il declino cognitivo è l'*età*. Altri possibili fattori di rischio sono:

Fattori somatici: condizioni metaboliche: iperomocisteinemia, fallimento renale cronico, carenza di vitamine B12, B6, D ed E, carenza di folati, problemi endocrini (carenza di testosterone, disfunzione tiroidea subclinica, livello ridotto di estrogeni), problemi cardiovascolari (ipertensione, iperlipidemia), età, perdita della vista e dell'udito, attività fisica inferiore, dieta, livello di istruzione, stato socio-economico, disordine del sonno, abuso di sostanze, ambiente, dolore cronico, etnia, vivere soli, sesso, fatica, depressione, nevrosi, abitudine al fumo, consumo di alcol, sindrome di Down, eccessiva esposizione all'alluminio e lesioni alla testa.

Fattori genetici: apolipoproteina E, paraoxonase, catecol-O-metiltransferasi, fattore neurotrofico derivato dal cervello e RNA non codificanti (come micro RNA).

L'identificazione dei fattori di rischio genetici è importante perché aumenta la capacità di identificare le persone a rischio più elevato di sviluppare deficit cognitivo e/o la sua progressione verso la demenza. La progressione verso la demenza è più rapida quando ci sono condizioni mediche concomitanti e gravi cambiamenti patologici. L'MCI procede in demenza quando le placche amiloidi e i grovigli neurofibrillari si depositano nella neocorteccia del cervello. Il vettore Epsilon 4 dell'apolipoproteina E (ApoE) può anche aumentare il rischio di conversione da MCI ad Alzheimer, in soggetti con declino cognitivo. A causa degli effetti ambientali e della complessità genetica, trovare un singolo gene responsabile o un allele per generare MCI, è ancora difficile. Fino ad ora è stata identificata solo una piccola parte del danno cognitivo in età avanzata correlato alla genetica (Eshkoor et al., 2015).

Caratteristiche cliniche: segni e sintomi

Nell'MCI vi è generalmente un mutamento in senso peggiorativo delle *capacità menesiche*. È necessaria la presenza di un deficit soggettivo di memoria riferito dal paziente, in prima persona, o da un suo familiare/stretto conoscente, che sia maggiore di almeno lo 0,5 DS rispetto a quanto previsto per età e scolarità. Il deficit soggettivo è sempre bene che sia poi obiettivabile con test psicometrici. Il soggetto affetto da MCI dimentica più spesso e facilmente informazioni acquisite, non ricorda eventi socialmente importanti, perde facilmente il filo dei propri pensieri o di un libro che sta leggendo o di una conversazione in corso; il paziente, inoltre, è sopraffatto all'idea di prendere decisioni, pianificare, compiere un dato compito o di portare a termine istruzioni impartitegli. Un individuo colpito da MCI può arrivare a non riconosce più l'ambiente familiare. Si dimostra più impulsivo o con perdita di giudizio e ponderatezza.

Nel MCI sono interessate, variamente ed in senso peggiorativo, sia la memoria visiva, sia quella visuo-spaziale che quella verbale; sembra che la memoria non verbale sia quella più fortemente intaccata.

Per quello che concerne i restanti domini cognitivi, nel MCI è possibile la sovraimposta presenza di:

- Preminente *disturbo del linguaggio* sino all'evoluzione in una *afasia progressiva primaria*
- Preminente *disturbo visuo-spaziale* (soprattutto in dipendenza di una *demenza a corpi di Lewy*)
- *Deficit selettivo prassico*, che può portare a *degenerazione corticobasale*.

Gli studi hanno concluso come sia rilevabile un'alta prevalenza di *sintomi neuropsichiatrici*; infatti la stima dei soggetti che hanno dimostrato uno o più sintomi psichiatrici si attesta su un intervallo compreso fra il 35% e l'85%. Detti sintomi comprendono: sia depressione, ansia, irritabilità, apatia, agitazione, come sintomi più comuni; sia euforia, disinibizione, allucinazioni e deliri, come sintomi meno frequenti. I sintomi neuropsichiatrici nel MCI sono associati ad un peggioramento delle abilità cognitive e funzionali dei pazienti. I pazienti affetti da MCI che sono affetti da uno stato depressivo, hanno un rischio 2,6 volte maggiore di sviluppare AD rispetto ai pazienti

affetti da MCI senza depressione; inoltre i pazienti depressi sviluppano la demenza più precocemente di quelli non depressi. Il crescente interesse per la sintomatologia neuropsichiatrica nei soggetti affetti da MCI ha suggerito che tali sintomi possano anche servire come indici clinici per attestare la presenza di una forma prodromica di demenza (Maddalena, 2012).

Criteri clinici e approccio alla diagnosi

Si presume che il paziente con MCI presenti una *preoccupazione cognitiva*. Deve sussistere l'evidenza di uno stato di preoccupazione legato al cambiamento di condizione del soggetto rispetto al suo status precedente; questo dato può essere ottenuto dal paziente stesso (che si accorge di un peggioramento del proprio stato), da un suo conoscente che sappia ben interpretare la sua salute oppure da un clinico che l'abbia tenuto in osservazione. Per questo è fondamentale partire dalla *raccolta della storia* del soggetto, che deve essere confermata dal diretto interessato, da un suo informatore e/o da un clinico. La preoccupazione cognitiva è importante poiché riflette un cambiamento nelle prestazioni della persona.

Tale mutamento in senso peggiorativo può presentarsi a livello dei diversi domini cognitivi: memoria, attenzione, *linguaggio* e capacità visuo-spaziali. Qui il medico dovrebbe concentrarsi sul tipo di cambiamento cognitivo che il paziente (e chi vive attorno a lui) ha notato: se ad esempio, la preoccupazione cognitiva principale riguarda il dominio della memoria, dovrebbe concentrarsi sui casi di dimenticanza relativamente recenti (cioè che compaiono approssimativamente negli ultimi 6 mesi o un anno) che riguardano appuntamenti, visite di amici o conversazioni. Deve esservi quindi evidenza di una riduzione della capacità del soggetto in uno o più domini cognitivi che sia maggiore di quella attesa in base all'età e al livello di istruzione. Se sono disponibili accertamenti ripetuti allora è possibile evidenziare il calo del rendimento nel corso del tempo. Si parla quindi di un'indagine sull'*ampiezza del cambiamento cognitivo*. Generalmente i pazienti notano cambiamenti cognitivi legati alla memoria, ma in realtà, alla base potrebbero esserci anche problemi di attenzione o di *linguaggio*. A questo punto, il clinico dovrà fare un esame dello stato mentale ed esplorare i vari domini cognitivi. Se il tempo è limitato, può essere utile una valutazione dello stato mentale che coinvolga uno strumento come il

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) o il *Short Test of Mental Status*, ma il medico deve essere consapevole che questi strumenti di screening sono insufficienti per effettuare la diagnosi; tuttavia può essere utile isolare i vari domini, identificare quelli danneggiati ed effettuare delle valutazioni più approfondite.

Altri elementi da valutare sono le *prestazioni funzionali*, che, in un paziente con MCI, dovrebbero essere ampiamente preservate (funzioni quotidiane come ad esempio guidare, preparare un pasto, fare la spesa). Infatti le persone affette da MCI comunemente mostrano di avere solo lievi problematiche nello svolgere complessi compiti funzionali che erano abituati a compiere in precedenza. Costoro possono impiegare in tali attività un maggiore ammontare di tempo e/o risultare meno efficienti; oppure possono commettere un maggior numero di errori nello svolgimento. Alla fine però, sono comunque in grado di eseguirli senza alcuna assistenza; mantengono infatti una certa indipendenza nello svolgere le azioni di tutti i giorni, con la necessità, alle volte, di un supporto marginale. Possono mostrare minimi cambiamenti nella capacità di impiegare strumenti nell'ambito delle *ADLS (Activities Of Daily Living)* ma non dimostrano un deficit significativo nelle attività di base (come: nutrirsi, lavarsi, vestirsi o svolgere mansioni domestiche). Il rischio è che questa valutazione può risultare molto soggettiva, per questo è utile un informatore affidabile che conosce bene il paziente. Alla luce di tutte queste considerazioni, verranno soddisfatti i criteri per l'MCI, riguardo il mantenimento delle prestazioni funzionali, e di conseguenza, non verranno soddisfatti quelli per la demenza. Questo significa che le menomazioni cognitive della persona non sono sufficientemente gravi da compromettere il funzionamento quotidiano, quindi, il criterio principale per la demenza non è soddisfatto (Petersen, 2016).

Inoltre è importante indagare le caratteristiche cognitive del soggetto. Bisogna infatti determinare se vi sia un *declino obiettivo delle funzioni cognitive*, e qualora esso sia presente, va poi valutato di quale grado risulti essere. I punteggi che valutano il declino cognitivo del paziente affetto da MCI sono solitamente *di 1-1,5 deviazioni standard inferiori* rispetto alla media calcolata in base all'età e al livello di istruzione del soggetto. Tra i test che possono essere utilizzati per la valutazione cognitiva abbiamo ad esempio quelli per la *memoria episodica* (ovvero la capacità di apprendere e conservare nuove

informazioni). Questo perché è comunemente osservata una sua compromissione nei pazienti con MCI che successivamente tendono a passare ad una diagnosi di AD. Questi test condividono la caratteristica di valutare sia il richiamo immediato che quello ritardato, in modo che sia possibile determinare la ritenzione in caso di ritardo. Molti dei test che si sono rivelati utili a questo proposito sono test di apprendimento con elenchi di parole con prove multiple. Tali test rilevano il tasso di apprendimento nel tempo, nonché la quantità massima acquisita nel corso delle prove di apprendimento.
Esempi di tali test includono: il *Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)*, il *Rey Auditory Learning Test* e il *California Verbal Learning Test*. Altre prove per la memoria episodica sono: richiamo immediato e ritardato di un paragrafo come la *Logical Memory I and II of the Wechsler Memory Scale Revised* (o altre versioni) e richiamo immediato e ritardato di materiali non verbali, come il *Visual Reproduction subtests of the Wechsler Memory Scale-Revised I and II.*

Poiché possono essere compromessi anche altri domini cognitivi, oltre alla memoria, è importante esaminarli. Questi comprendono: *funzioni esecutive* (ad esempio set-shifting, ragionamento, risoluzione dei problemi, pianificazione), *linguaggio* (ad esempio denominazione, fluidità, linguaggio espressivo e comprensione), *abilità visuospaziali* e *controllo dell'attenzione* (ad esempio attenzione semplice e divisa). Sono disponibili molte misure cliniche neuropsicologiche validate per valutare questi domini cognitivi, tra cui: il Trail Making Test (funzione esecutiva), il Boston Naming Test, fluidità di lettere e categorie (lingua), copia di figure (abilità spaziali), e digit span forward (attenzione).
Se i test cognitivi formali non sono applicabili, la funzione cognitiva può essere valutata utilizzando una varietà di tecniche semplici e informali. Ad esempio, il clinico può chiedere al paziente di apprendere un indirizzo e di richiamarlo dopo un intervallo di ritardo di alcuni minuti (ad esempio "John Brown, 42 Market Street, Chicago"). In alternativa, il medico può chiedere al paziente di nominare tre oggetti (ad esempio una penna, una graffetta e una banconota), posizionarli in diversi punti della stanza e successivamente chiedere al paziente di ricordare i nomi degli oggetti e le loro posizioni, sempre dopo un breve ritardo. Questi tipi di approcci sono relativamente facili da eseguire e produrranno risultati informativi. È importante, tuttavia, che i clinici riconoscano che questi test informali saranno probabilmente insensibili alla sottile disfunzione cognitiva

delle prime fasi dell'MCI e che spesso produrranno prestazioni normali. Inoltre, questi approcci in genere non valutano i domini cognitivi oltre la memoria (Albert et al., 2011).

È importante ottenere una *valutazione clinica di tipo longitudinale*, qualora sia possibile, poiché vi è evidenza della possibilità di un progressivo declino delle condizioni cliniche nel paziente. Per quanto sia riconosciuto che non vi sia la necessità di registrare un continuo peggioramento delle condizioni del paziente per porre una diagnosi di MCI, qualora questo peggioramento si presenti alla nostra attenzione, esso risulterà importante sia per stabilire l'accuratezza della diagnosi supposta e sia per formulare un'ipotesi sulla risposta al trattamento.

Una volta posta la diagnosi in base alla congruenza fra la clinica e i tests psicometrici, il medico neurologo deve determinare la più probabile *causa* che ha determinato la malattia nel paziente. Il clinico deve determinare se la memoria è una parte saliente del danno cognitivo (*MCI amnestico*). Se, tuttavia, la persona sta sperimentando un declino cognitivo, ma la memoria è relativamente ben conservata, si considererà l'altra forma, ossia quella di *MCI non amnestico*.

Dopo che la sindrome clinica è stata determinata, il clinico deve *determinarne l'eziologia*. Se la storia dell'insorgenza del disturbo è lenta e graduale, è probabile che sia una malattia degenerativa. In alternativa, se il paziente ha una storia di fattori di rischio vascolare e ha avuto eventi ischemici cerebrali, è necessario prendere in considerazione un contributo vascolare; in questo caso si parla anche di *Vascular Cognitive Impairment*.
Se alla base vi è una causa degenerativa, le sindromi cliniche possono essere utili nel suggerire una diagnosi di base. Se il paziente sembra avere una tipica sindrome amnestica che porta a MCI ed è nella fascia di età appropriata, la *AD* è una probabile considerazione. Tuttavia, se il paziente avverte difficoltà attentive e visuo-spaziali, potrebbe essere presa in considerazione la *demenza da corpi di Lewy*, mentre se la persona sta vivendo cambiamenti comportamentali, comportamenti inappropriati, apatia, mancanza di intuizione, attenzione e concentrazione è possibile che vi sia una *degenerazione frontotemporale*. L'*identificazione etiologica* risulta più ardua nei pazienti particolarmente anziani (gli *oldest old*, di età ≥ 90 anni), perché in costoro si aggiunge

una compromissione dello stato generale; inoltre in questi soggetti i criteri patologici per la determinazione dell'AD rimangono oscuri, rendendo la sua distinzione dal MCI ancora più impegnativa.

Tra gli steps fondamentali della formulazione della diagnosi di MCI, sono compresi anche i *test diagnostici di laboratorio* (conta leucocitaria e dei globuli rossi, ormoni tiroidei, elettroliti sierici, calcio sierico, glicemia, vitamina B12), *le tecniche di neuroimaging* (per valutare il possibile ruolo di una patologia cerebrovascolare sottostante, in pazienti che presentino un rischio vascolare) e la *valutazione neurofisiologica*. Al termine delle dette valutazioni, si può anche procedere con una *valutazione psichiatrica e neurospichiatrica*, una *valutazione cognitiva di tipo clinico* e/o una *valutazione elettrofisiologica mediante EEG*.

Uno screening per MCI dovrebbe essere condotto ogni qualvolta pazienti anziani si presentino all'attenzione del clinico specialista, con una soggettiva perdita di memoria o lamentino, comunque, problemi cognitivi. È importante focalizzare l'attenzione sulle seguenti caratteristiche:

- Comparsa del MCI chiarificando quando siano cominciati i sintomi
- Natura della patologia per comprenderne la base etiopatologica
- Frequenza della malattia: quanto frequentemente si presentano i sintomi
- Progressione: è essenziale rendersi conto se i sintomi stiano peggiorando o se la condizione del paziente sia, invece, stabile.

Nonostante la diagnosi possa avvalersi di dati laboratoristici e test psicometrici, può essere posta solamente grazie al giudizio critico del clinico. Questo perché, ad oggi, non vi è un consenso assoluto sul tipo di indagini cognitive da utilizzare o su quanti test somministrare o quali soglie adottare (Maddalena, 2012).

Ruolo della genetica nella diagnosi

Se è nota la presenza di una forma autosomica dominante di AD (cioè mutazione in APP, PS1, PS2), lo sviluppo di MCI è molto probabilmente il prodromo della demenza di AD. La grande maggioranza di questi casi sviluppa *AD ad esordio precoce* (cioè insorgenza al di sotto dei 65 anni di età). Inoltre ci sono influenze genetiche sullo sviluppo della

demenza di *AD ad esordio tardivo*. Ad oggi, la presenza di uno o due alleli ε4 del gene apolipoproteina E (APOE) è l'unica variante genetica ampiamente accettata come rischio crescente di demenza ad insorgenza tardiva, mentre l'allele ε2 riduce il rischio. Le prove suggeriscono che un individuo che soddisfa i criteri clinici, cognitivi ed eziologici per l'MCI, ed è anche APOE ε4 positivo, ha maggiori probabilità di progredire nella demenza di AD entro pochi anni rispetto a un individuo senza questa caratteristica genetica (Albert et al., 2011).

Biomarcatori e tecniche di imaging

Poiché la maggior parte delle strategie di trattamento sono più efficaci nella fase presintomatica della demenza, sono stati condotti ulteriori studi sulle strategie diagnostiche per l'MCI. L'uso dei marcatori genetici, proteomici e di imaging potrebbe essere essenziale per la previsione del rischio di malattia. Nella fase preclinica della demenza, il grado di declino cognitivo è irrilevante e gli individui possono ancora presentare normali capacità cognitive. Tra gli anziani, la demenza preclinica rimane spesso non diagnosticata, sebbene possa influire sul normale invecchiamento. I deficit cognitivi possono essere rilevabili anni o addirittura decenni prima dei sintomi clinici della demenza. I cambiamenti nei livelli di biomarcatori nei fluidi corporei e in specifiche regioni del cervello possono consentire il rilevamento di queste alterazioni cognitive anche prima della comparsa di MCI. Diversi biomarcatori possono quindi portare a una previsione più accurata di chi svilupperà la demenza in futuro (Giau et al., 2019).

L'uso di biomarcatori può rispondere a due questioni fondamentali relative agli individui con MCI:

1. Stabilire il supporto per l'eziologia di base della sindrome clinica in un individuo con MCI, che avrà una grande importanza nella scelta della terapia corretta, quando i trattamenti efficaci sono disponibili.
2. Determinare la probabilità di progressione cognitiva e funzionale per un singolo paziente MCI a uno stadio più grave di MCI o di demenza, e la probabilità che questa progressione avverrà entro un periodo definito.

Le diverse proprietà dei biomarcatori determineranno in definitiva il loro utilizzo in situazioni cliniche, come decidere chi trattare, nonché situazioni di ricerca che potrebbero includere la selezione di soggetti per studi clinici o l'inclusione in studi di ricerca

longitudinali. Inoltre, poiché i tempi della progressione della demenza sono importanti, diversi biomarcatori possono avere un'utilità differenziale nel breve e nel lungo termine.
I biomarcatori possono essere suddivisi in diverse classi. Alcuni riflettono direttamente la patologia dell'AD fornendo prove della presenza di proteine chiave depositate nel cervello nel corso dell'AD, come la proteina *beta-amiloide (Aβ)* e la *tau*. Altri biomarcatori forniscono prove meno dirette o non specifiche dell'AD, monitorando una varietà di indici di danno neuronale. Questi biomarcatori possono anche avere una certa specificità per l'AD, in virtù del modello regionale di anomalie. Al contrario, altri modelli di biomarcatori possono essere utili nel fornire prove di una causa sottostante non AD alternativa.
Gli attuali criteri patologici per l'AD richiedono prove di deposizione di Aβ nelle placche, insieme a prove di deposizione di tau nei grovigli neurofibrillari. Le prove suggeriscono che insieme, l'accumulo di queste due proteine nel cervello, è associato a un *danno neuronale*. Il *quadro ipotetico,* in base al quale i biomarcatori possono essere utilizzati per aumentare l'accuratezza diagnostica, è presentato nella Tabella 1 sottostante.

Tabella 1. *Biomarcatori e accuratezza diagnostica nel MCI* (Marilyn S. Albert et al., 2011).	
Biomarcatori che indicano un'alta probabilità che la sindrome di MCI sia dovuta all'AD	Un biomarcatore Aβ positivo e un biomarcatore positivo di danno neuronale.
Biomarcatori che indicano una probabilità intermedia che la sindrome di MCI sia dovuta all'AD	Un biomarcatore Aβ positivo in una situazione in cui i biomarcatori del danno neuronale non sono stati o non possono essere testati oppure un biomarcatore positivo di danno neuronale in una situazione in cui i biomarcatori Aβ non sono stati o non possono essere testati. Gli individui che rientrano in una di queste categorie mostrano un aspetto importante del processo patologico dell'AD, ma senza la piena evidenza sia della deposizione di Aβ sia del danno neuronale a valle che caratterizzano l'AD.
Biomarcatori che suggeriscono che è improbabile che la sindrome MCI sia dovuta a AD	Biomarcatori negativi per danno sia Aβ che neuronale. L'assenza definitiva di deposizione di Aβ o danno neuronale suggerisce fortemente che la sindrome MCI

	non è dovuta all'AD. In tali situazioni dovrebbe essere presa in considerazione la ricerca di biomarcatori che riflettano processi patologici alternativi. Tali biomarcatori non sono ben consolidati come quelli per l'AD.

Criteri clinici di base

La possibilità che il paziente con MCI abbia una patologia AD di base viene presentata nella classificazione proposta nella Tabella 2.

Tabella 2. *Criteri clinici di base MCI* (Albert et al., 2011).	
MCI a causa di AD: *probabilità intermedia*	Se il soggetto soddisfa i criteri clinici di base per MCI, ma in aggiunta ha un biomarker positivo che riflette la deposizione di Aβ con un biomarcatore non testato di danno neuronale, o un biomarker positivo che riflette un danno neuronale con un biomarker non testato di Aβ, allora c'è una maggiore probabilità che il risultato sarà la demenza da AD. Pertanto, in assenza di una di queste categorie di informazioni sui biomarcatori, la situazione è ancora coerente con un *livello intermedio di certezza* che l'individuo passerà alla demenza AD nel tempo. Pertanto, i pazienti che soddisfano i criteri per questa diagnosi hanno un livello intermedio di certezza di avere *MCI a causa di AD*.
MCI a causa di AD: *alta probabilità*	Se il soggetto soddisfa i criteri clinici di base per MCI e inoltre ha biomarcatori positivi sia per la Aβ che per le lesioni neuronali, ciò fornisce *il più alto livello di certezza* che nel tempo l'individuo passerà alla demenza da AD.
MCI a causa di AD: *improbabile*	I pazienti con biomarcatori negativi sia per la Aβ che per le lesioni neuronali sono considerati con la più bassa probabilità di patofisiologia dell'AD sottostante. Sebbene tali individui possano ancora avere l'AD, è giustificata la ricerca di una causa alternativa della sindrome MCI.

Nella Figura 1 sono presentate tre diverse situazioni in progressione: soggetti cognitivamente nella norma, soggetti con MCI e soggetti con demenza conclamata. Vengono proposte le tre tecniche di imaging maggiormente utilizzate: FDG-PET (tomografia ad emissione di positroni di fluorodeossiglucosio), RM (risonanza magnetica) e PET (tomografia ad emissione di positroni).

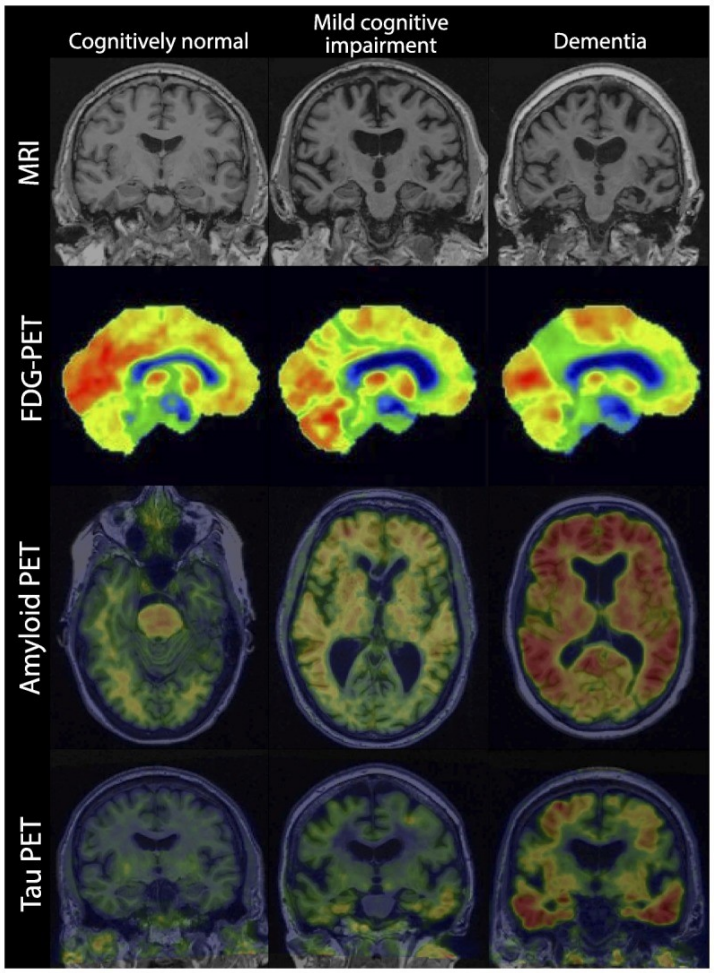


Figura 1. *Declino cognitivo attraverso le tecniche di imaging*.

Trattamento farmacologico e non farmacologico

La possibilità di identificare precocemente i pazienti affetti da MCI risulta particolarmente importante in fase di prevenzione. Infatti, per i soggetti che hanno già sviluppato demenza, attualmente esistono solo farmaci che agiscono prevalentemente a livello sintomatico, mentre l'intervento in fase di MCI permetterebbe di prolungare il tempo di vita attiva, mantenendo nel contempo una buona qualità di vita (Maddalena, 2012).

Per quanto riguarda il *trattamento farmacologico*, la maggior parte degli sforzi in questo senso è stata svolta sull'a-MCI e sulla sua evoluzione verso la demenza AD. Attualmente, non esistono trattamenti farmacologici per MCI approvati dalla FDA, dall'Agenzia europea per i medicinali o dall'Agenzia farmaceutica e dei dispositivi medici in Giappone. Numerosi studi di controllo randomizzati sono stati condotti nello spettro MCI, ma nessuno ha avuto successo nel dimostrare l'efficacia nel ritardare la progressione da MCI a demenza AD

Il *trattamento riabilitativo* (*non farmacologico*) nel paziente affetto da MCI è distinto in due principali tipi di intervento: l'*esercizio fisico* e l'*intervento cognitivo*; quest'ultimo a sua volta comprende: la Stimolazione Cognitiva e l'Allenamento Cognitivo (Maddalena, 2012).

Gli studi prospettici hanno rivelato come i soggetti affetti da MCI che compiano *attività fisica* abbiano un rischio minore di sviluppare demenza rispetto a quelli che sono meno fisicamente attivi.

Una review sistematica ed una successiva meta-analisi di 16 studi epidemiologici prospettici hanno concluso che l'attività fisica riduce il rischio di incorrere nella demenza del 28% e quello di sviluppare un AD del 45% (Hamer e Chida, 2009).

Una comparazione su quanto frequentemente i soggetti facessero esercizi fisico compiuta reclutando 198 partecipanti affetti da MCI e 1126 soggetti arruolati come controlli, ha scoperto come qualsiasi frequenza di moderata attività fisica (anche la camminata a passo svelto) sia associata ad una riduzione della probabilità di incorrere nel MCI: 39% di riduzione della probabilità, se l'esercizio è compiuto da soggetti di mezza età (50-55 anni) e 32% di riduzione della probabilità, se l' esercizio è compiuto a più tarda età (Geda et al., 2010).

Gli studi dimostrano come interventi mirati all'allenamento fisico possano anche garantire un beneficio per le capacità cognitive nei pazienti affetti da MCI. Infatti un RCT (*Randomized Controller Trial*) ha scoperto che 6 mesi di attività aerobica migliorano la prestazione nei compiti inerenti a funzioni esecutive (Trails B, Stroop test e fluenza nel parlare), con effetti che si sono dimostrati più pronunciati nelle donne piuttosto che negli uomini (Baker et al., 2010).

Allo stato attuale secondo il CCCDTD3 (3rd Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia) non vi è evidenza sufficiente per concludere che l'esercizio fisico possa garantire di evitare la progressione da MCI ad AD. Tuttavia lo stesso CCCDTD3 ha anche stabilito che c'è sufficiente evidenza perché i clinici raccomandino e promuovano un'attività fisica ad ogni livello di intensità compatibilmente con l'età del soggetto, come parte integrante di uno stile di vita salutare.
La *Stimolazione Cognitiva (Cognitive Stimulation)* consiste in un coinvolgimento dei pazienti in attività che sono create per incrementare le funzioni cognitive e sociali in maniera non-specifica. Essa si basa su un'autovalutazione, in cui i soggetti arruolati indicano il loro grado di partecipazione ad una serie di attività voluttuarie o sociali.
L'*Allenamento Cognitivo (Cognitive Training)* comprende l'insegnamento individuale di strategie ed abilità, in modo da ottimizzare le funzioni cognitive del soggetto e la sua indipendenza nelle attività quotidiane; annoveriamo fra queste: l'allenamento nell'uso delle tecniche di memoria e il supporto nell'apprendimento senza errori, il recupero di quanto si è appreso a distanza di tempo (*spaced retrievals*), gli esercizi di rilassamento, l'addestramento nelle capacità attentive e la pianificazioni della vita quotidiana.
Il *Training Cognitivo* può essere svolto in una varietà di maniere: singolarmente o in gruppo, a mano (con carta e matita) o al computer o può comprendere lo svolgimento di attività che ricordano quelle della vita quotidiana del soggetto.
Studi longitudinali coinvolgenti soggetti anziani sani, hanno suggerito come il reclutamento in attività di Stimolazione Cognitiva sia associato ad una riduzione del declino cognitivo e del rischio di sviluppare sia a-MCI e sia AD. Quindi potrebbe avere un effetto protettivo sul possibile sviluppo di deficit cognitivi legati all'invecchiamento.
I miglioramenti nell'attività cognitiva e nella qualità della vita, identificati da Spector et al. (2004) in un grande trial randomizzato, si sono dimostrati effettivi in pazienti con demenza di grado moderato.
Per quanto riguarda le ricerche in merito all'Allenamento Cognitivo, esse mettono in luce come questo possa mantenere o incrementare le funzioni cognitive nei pazienti più anziani. Gli studi si sono concentrati soprattutto sugli individui soggetti a normale invecchiamento e sulla popolazione affetta da demenza.
Una review sistematica di 15 studi ha dimostrato come al termine dell'allenamento ci fossero significativi miglioramenti nel 44% dei compiti di memoria, secondo misurazioni

oggettive rispetto ad un 12% di miglioramento nei compiti cognitivi di tipo non mnemonico; inoltre è stato registrato un significativo miglioramento nel 49% delle misurazioni soggettive inerenti a memoria, qualità della vita e umore, dopo sedute di addestramento cognitivo.
Secondo il CCCDTD3 l'evidenza è tuttavia insufficiente per concludere che interventi cognitivi organizzati possano prevenire la progressione del MCI o per garantire la prescrizione, ma vi è una sufficiente evidenza per promuovere un arruolamento dei soggetti più anziani in attività cognitive come parte integrante dello stile di vita salutare.
Il futuro orientamento della ricerca in ambito di terapia dovrebbe essere quindi volto a stabilire la durata della terapia, a misurare più sensibilmente i risultati in merito allo stato cognitivo e alla condizione globale del paziente ed a garantire gruppi di pazienti più omogenei all'ingresso negli studi (Maddalena, 2012).

In conclusione, strategie appropriate per il trattamento dell'MCI e la prevenzione del progressivo declino delle funzioni cognitive sono: il monitoraggio periodico dei pazienti, fornendo indicazioni sullo stile di vita, trattamento delle malattie legate allo stile di vita e formazione sulla funzione cognitiva. Attività cognitive e programmi di allenamento come cruciverba, romanzi e Sudoku possono anche migliorare le capacità cognitive o rallentare il declino cognitivo. Il contributo dei familiari e degli amici al trattamento è fondamentale, grazie al loro sostegno, incoraggiamento, pazienza e rispetto. La promozione dell'indipendenza nella comunicazione e nelle attività di vita quotidiana, il controllo dei fattori di rischio vascolare, uno stile di vita sano, insieme ad esercizi mentali, sono fattori efficaci per il trattamento. Inoltre, l'assistenza medica periodica dei pazienti a intervalli di 3-6 mesi aiuterà a migliorare la cognizione e ritardare la progressione della malattia nella demenza (Eshkoor et al., 2015).

Prima l'MCI non era visto come una condizione favorevole alla riabilitazione a causa del suo probabile corso progressivo verso la demenza. Tuttavia, ad oggi, c'è stato un crescente interesse nel sapere se gli individui con MCI possono trarre beneficio dalle tecniche di riabilitazione. Le revisioni sugli interventi cognitivi nel MCI sono state più che positive, notando risultati speranzosi sulla cognizione e sulla vita quotidiana dopo la riabilitazione cognitiva (Petersen, 2016).

2. Demenze

Definizione

Con il termine *demenza* si intende una condizione di disfunzione cronica e progressiva delle funzioni mentali, sia cognitive che comportamentali. La demenza dunque è una sindrome, che comporta la perdita di abilità quali la memoria, il ragionamento logico-deduttivo, il *linguaggio*, la capacità di orientamento topografico e temporale, la capacità di planning e di problem solving. Inoltre, nel corso della storia naturale di malattia, si possono manifestare disturbi della personalità e del comportamento (quali ad es. apatia, depressione, psicosi, aggressività e disinibizione). La demenza è tipicamente caratterizzata da un danno funzionale con vario grado di disabilità e di perdita dell'autonomia nello svolgimento delle comuni attività del vivere quotidiano, quali quelle lavorative, sociali e di relazione.

Il Committee of Geriatrics del Royal College of Physicians britannico definì la demenza già nel 1982 come "Compromissione globale delle funzioni cosiddette corticali (o nervose) superiori, ivi compresa la memoria, la capacità di far fronte alle richieste del quotidiano e di svolgere le prestazioni percettive e motorie già acquisite in precedenza, di mantenere un comportamento sociale adeguato alle circostanze e di controllare le proprie reazioni emotive: tutto ciò in assenza di compromissione dello stato di vigilanza. La condizione è spesso irreversibile è progressiva" (Federazione Alzheimer Italia, 1998 Alzheimer Europe).

In breve si può quindi affermare che la demenza è una sindrome, dovuta a un processo cerebrale organico, caratterizzata da deterioramento delle funzioni intellettive, il cui riconoscimento è basato su criteri clinici e neuropsicologici, mentre le neuroimmagini possono contribuire alla formulazione di una diagnosi differenziale tra le varie forme di demenza (Loeb et Favale, 2003).

Epidemiologia

Le demenze rappresentano una delle principali cause di disabilità nella popolazione mondiale, europea ed italiana, con un impatto rilevante a livello socio-sanitario ed economico: un numero sempre maggiore di persone ne sono affette, richiedendo una qualificata rete di servizi che integra assistenza sanitaria e socio-assistenziale.

L'incidenza e la prevalenza della demenza aumentano proporzionalmente all'aumentare dell'età, che ne rappresenta dunque il principale fattore di rischio. Ed è proprio l'invecchiamento della popolazione generale, in particolare nei paesi occidentali, il principale responsabile del progressivo aumento dell'incidenza di tale patologia.

La demenza è stata definita dal Rapporto OMS e ADI (Ginevra 11 aprile 2012) una priorità mondiale di salute pubblica: "Nel 2010 35,6 milioni di persone risultavano affette da demenza con stima di aumento del doppio nel 2030, il triplo nel 2050, con ogni anno 7,7 milioni di nuovi casi (1 ogni 4 secondi) e una sopravvivenza media dopo la diagnosi di 4-8-anni. La stima dei costi è di 604 mld di dollari/anno con incremento progressivo e continua sfida per i sistemi sanitari. Tutti i Paesi devono includere le demenze nei loro programmi di salute pubblica; a livello internazionale, nazionale, regionale e locale sono necessari programmi e coordinamento su più livelli e tra tutte le parti interessate."

Secondo le previsioni del Rapporto mondiale sull'Alzheimer, pubblicato dall'Alzheimer's Disease International nel 2019, il numero delle persone con demenza è destinato a più che triplicare rispetto ai 50 milioni attuali, raggiungendo 152 milioni nel 2050. La demenza, poi, è la quinta principale causa di morte a livello globale (dato del 2016, mente nel 2000 era la quattordicesima). Secondo la stessa fonte, in Italia, la stima attuale delle persone con demenza è di 1.241.000.

In Europa, secondo dati ISTAT al 1° gennaio 2013, l'Italia si colloca al secondo posto dopo la Germania, con un numero di anziani, di età uguale o superiore ai 65 anni, di 12.639.000, pari al 21,2% della popolazione totale. Anche l'indice di vecchiaia colloca l'Italia al secondo posto in Europa dopo la Germania, con un rapporto di 144 anziani ogni 100 giovani. Le proiezioni demografiche mostrano una progressione aritmetica di tale indicatore, fino a giungere nel 2051 a 280 anziani per ogni 100 giovani. In Italia, il numero totale dei pazienti con demenza è stimato oltre un milione (di cui circa 600.000 con demenza di Alzheimer) e circa 3 milioni sono le persone direttamente o indirettamente coinvolte nell'assistenza dei loro cari (Istituto Superiore di Sanità, n.d.).

Scendendo più nel dettaglio, considerando le varie forme di demenza, si nota, usualmente, che il 50-55% dei dementi è affetto da malattia di Alzheimer, il 15% circa da demenza vascolare e un altro 15-20% da forme miste, casi in cui coesistono alterazioni tipo Alzheimer e infarti multipli. I restanti casi, circa il 10-15%, sono da ascrivere a demenza di varia natura: degenerativa, carenziale, metabolica, endocrina, tossica, infettiva, traumatica, tumorale, da idrocefalo normoteso (Loeb et Favale, 2003).

Classificazione

Le demenze costituiscono una realtà estremamente eterogenea, in quanto, alla base dei numerosi processi patologici, vi può essere una compromissione anatomico-funzionale di aree cerebrali tributarie di diverse abilità cognitive, e, di conseguenza, le manifestazioni cliniche saranno varie. Proprio per questo la loro classificazione risulta complessa: possono essere distinte secondo diversi criteri, ma il più utilizzato è il *parametro eziologico*. Questo criterio divide le demenze in due categorie: *demenze primarie o degenerative*, per quei casi in cui lo sviluppo della sintomatologia è riconducibile ad una degenerazione neuronale e *demenze secondarie*, per le condizioni in cui la compromissione cognitiva è causata da una patologia ben definita. Nel caso delle demenze secondarie, quindi, il quadro di compromissione cognitiva può migliorare fino a risolversi con il trattamento della patologia di base, mentre nelle demenze di natura degenerativa il processo di compromissione cognitiva è evolutivo ed inesorabile. La classificazione è riportata di seguito nella Tabella 3.

Tabella 3. *Classificazione delle demenze*.
1a. Demenze primarie: Demenza di Alzheimer Demenza frontotemporale: Malattia di Pick, Afasia Progressiva Primaria, Demenza semantica, Demenza frontotemporale con amiotrofia, Demenza frontotemporale e parkinsonismo associata al cromosoma 17, Degenerazione cortico-basale. Demenza a corpi di Lewy 1b. Demenza associata a malattia con degenerazione neuronale primaria: Morbo di Parkinson, Corea di Huntington, Paralisi Sopranucleare Progressiva, Degenerazione spino-cerebellare, Malattia di Hallerworden-Spatz, Epilessia mioclonica progressiva.

Demenze secondarie:

2. Demenza vascolare: Infarti multipli, Stato lacunare, Infarti di confine, Malattie dell'aorta e dei vasi sopraaortici, Malattia di Binswanger, Aneurismi e malformazioni arterovenose, Anossia ed ipossia.
3. Demenze e malattie da prioni: Malattia di Creutzfeldt-Jakob, Kuru, Malattia di Gerstmann-Straussler-Scheinker, Insonnia fatale familiare, Variante della Malattia di Creutzfeldt-Jakob.
4. Demenza da disturbi endocrini e metabolici: Patologia tiroidea, Patologia paratiroidea, Patologia ipopituitarica, Malattie epatiche, Uremia, Malattia di Wilson, Demenza dialitica.
5. Demenza da idrocefalo normoteso
6. Demenza da malattie carenziali: Sindrome di Korsakoff-Wernicke, Pellagra, Malattia di Marchiafava-Bignami, Deficit di vitamina B12 e di folati.
7. Demenza da encefalopatie tossiche e da farmaci
8. Demenza da malattie cerebrali di varia genesi: Tumori cerebrali, Traumi cranici, Infezioni, Sindromi paraneoplastiche e altri disturbi cerebrali.
9. Demenza da encefaliti, meningiti, malattie autoimmuni: Criptococcosi, Neurosifilide, AIDS.
10. Demenza da altre malattie: Sclerosi Multipla, Malattia di Whipple.

Questa classificazione è di Loeb et Favale (2003) e si focalizza sul criterio eziologico, considerato come il criterio principale. Oltre a questo però, le demenze possono essere classificate anche secondo l'età di esordio (*senili* e *presenili*, a seconda che insorgano prima o dopo la sesta-settima decade di vita) e la sede di lesione (*corticali* e *sottocorticali*) (Loeb et Favale, 2003).

Fattori di rischio e prevenzione

Il principale fattore di rischio legato all'insorgenza della demenza è rappresentato dall'avanzare dell'*età*, ma è noto come ulteriori condizioni, possano associarsi ad una maggiore probabilità di sviluppare tale patologia. E' importante ricordare la *familiarità*, soprattutto in riferimento ad alcune forme di demenza, quali la AD e la FTD. C'è differenza tra le forme in cui può essere individuato uno specifico pattern di ereditarietà, che costituiscono circa il 1% dei casi, e le forme in cui è presente una aspecifica

predisposizione familiare, che costituiscono invece quasi il 25% dei casi. L'eziologia, derivando sia da cause genetiche che da fattori ambientali, può essere considerata multifattoriale.

Seppur al momento non esistano codificati interventi di prevenzione primaria, è noto come corrette abitudini di vita (quali attività fisica, evitare abusi di alcool e fumo, mantenere l'esercizio mentale) ed alimentari, unitamente al controllo dei fattori di rischio cerebrovascolari (quali ad esempio ipertensione, obesità, dislipidemia) svolgono un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo di deterioramento cognitivo.

Caratteristiche cliniche

Il declino cognitivo del paziente affetto da demenza si sviluppa in maniera progressiva ed estremamente variabile con espressioni diverse anche all'interno della stessa forma di demenza. È dunque difficile stabilire un prototipo clinico che possa rappresentare il paziente affetto da demenza, in quanto i quadri sono eterogenei e caratterizzati da disturbi sia cognitivi che non cognitivi.

Nel decorso delle demenze di natura degenerativa si distinguono generalmente due fasi: una *preclinica* e una *clinica propriamente detta*. Inizialmente (fase preclinica) infatti, il declino cognitivo non compromette il normale svolgimento delle attività strumentali quotidiane: il paziente riesce a conservare l'autonomia funzionale grazie a strategie di compenso, che risultano tanto più sviluppate tanto maggiore è la sua riserva cognitiva. Per questo motivo i pazienti con una maggiore riserva cognitiva tendono a manifestare più tardivamente i sintomi tipici di demenza. Progressivamente comunque, tutti i pazienti affetti da demenza perdono autonomia nello svolgimento delle attività strumentali quotidiane, poi nelle attività di base della vita quotidiana, diventando quindi sempre più dipendenti dal caregiver.

I disturbi comportamentali e psichiatrici, possono anticipare quelli del declino cognitivo vero e proprio; tra i più frequenti possono essere ricordati: apatia, disinibizione, agitazione psicomotoria, ansia, wandering (spesso associato a disorientamento topografico) e disturbi dell'ideazione (tra i più frequenti, il delirio di gelosia).

Spesso possono essere presenti disturbi dispercettivi quali misidentificazioni; ricordiamo ad esempio la *Phantom Boarder Syndrome*, in cui i pazienti si percepiscono estranei all'interno della propria abitazione, la *Sindrome di Capgras*, in cui il paziente è convinto

che i suoi familiari siano stati rimpiazzati da impostori e persecutori con il loro stesso aspetto, la *Sindrome di Fregoli*, in cui il paziente ritiene di essere perseguitato dai suoi familiari che hanno modificato il loro aspetto per non essere riconosciuti o la *Paramnesia reduplicativa per i luoghi,* una sindrome caratterizzata da un'alterata identificazione dei luoghi, in particolare della propria abitazione che viene percepita come estranea (Loeb et Favale, 2003). Nel 25% dei casi di demenza, si evidenzia anche la cosiddetta *Sindrome del tramonto*, in cui è evidente, di sera, un peggioramento dei disturbi cognitivi e comportamentali, con particolare riguardo all'orientamento topografico ed alla prosopagnosia, verosimilmente a causa della riduzione della luce solare e quindi della scomparsa dei punti di riferimento.

Diagnosi

Oggi è sempre più sentita l'esigenza di una diagnosi precoce di demenza al fine di migliorare, fin dagli esordi, la gestione del paziente, rallentarne il declino e prevenire complicazioni ed effetti a lungo termine della malattia. Nel tempo si è cercato di elaborare criteri diagnostici sempre più dettagliati per le forme di demenza di natura degenerativa, al fine di renderli progressivamente più specifici per le diverse forme e progressivamente più sensibili anche in fase precoce.

Tra gli attuali criteri diagnostici utilizzati per definire un quadro di *demenza*, ricordiamo quelli del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V edizione (DSM 5) elaborati dall' American Psychiatric Association. Nel DSM 5, la revisione più recente del manuale, si parla non più di *demenza*, bensì di *disturbi neurocognitivi maggiori.* Questo cambiamento è un'evoluzione nella definizione diagnostica di demenza, in quanto nella revisione precedente (DSM IV) il disturbo mnesico era un criterio necessario ed indispensabile, pur non essendo il deficit di memoria tipico e preponderante in tutte le forme di demenza (ad esempio nella FTD tale disturbo è spesso assente). Questo rendeva i precedenti criteri meno affidabili nel diagnosticare quelle forme di demenza in cui il deficit mnesico non è patognomonico della patologia.

I criteri per la diagnosi di *disturbo cognitivo maggiore* riportati nel DMS 5 sono presentanti nella Tabella 4 seguente.

Tabella 4. *Criteri diagnostici disturbo cognitivo maggiore DSM 5*.

A) Evidenza di un significativo declino cognitivo rispetto ad un precedente livello di performance, in uno o più domini cognitivi (ad esempio attenzione complessa, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, area percettivo-motoria e cognizione sociale) basata su:
   a. Preoccupazione del paziente o di informatori attendibili, o osservazione diretta da parte dei clinici di un declino delle abilità cognitive;
   b. Significativa compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.

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

C) Il deficit cognitivo non si manifesta esclusivamente nel contesto di un delirio.

D) Il deficit cognitivo non è spiegato da altro disturbo mentale (ad esempio disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Specificare se dovuto a: Malattia di Alzheimer, Degenerazione frontotemporale, Malattia a corpi di Lewy, Malattia vascolare, Trauma cranico, etc.

Specificare:

- Senza alterazione comportamentale: se l'alterazione cognitiva non è accompagnata da alcuna alterazione comportamentale clinicamente significativa.
- Con alterazione comportamentale (specificare l'alterazione): se l'alterazione cognitiva è accompagnata da un'alterazione comportamentale clinicamente significativa (per es. sintomi psicotici, disturbi dell'umore, agitazione, apatia o altri sintomi comportamentali).

Specificare la gravità attuale:

- Lieve: difficoltà con le attività strumentali della vita quotidiana (per es. lavori domestici, gestione del denaro).
- Moderata: difficoltà con attività di base della vita quotidiana (per es. alimentazione, vestirsi).
- Grave: Completamente dipendente.

Nuovi criteri diagnostici di demenza del NINCDS – ADRDA (2011)

Queste nuove raccomandazioni sono state stilate con l'obiettivo di effettuare la diagnosi di demenza dovuta alla malattia di Alzheimer (vedi capitolo 3.1: Demenza di Alzheimer), ma poiché ci sono varie eziologie di demenza, per prima cosa devono essere delineati i criteri di demenza per tutte le cause. Questi ultimi sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5. *Nuovi criteri diagnostici NINCDS - ADRDA (2011).*

La demenza viene diagnosticata in presenza di sintomi cognitivi o comportamentali che:

1. Interferiscono con il funzionamento a lavoro e nelle attività usuali;
2. Rappresentano un declino rispetto ai precedenti livelli di funzionamento di e prestazione;
3. Non sono spiegati da delirio o da disturbo psichiatrico maggiore;
4. Il deterioramento cognitivo viene rilevato e diagnosticato attraverso una combinazione (1) dell'anamnesi, raccolta sia dal paziente che da un informatore fidato e (2) di una valutazione cognitiva obiettiva, o un esame *bedside* dello stato mentale o un test neuropsicologico. I test neuropsicologici dovrebbero essere eseguiti quando la storia di routine e l'esame *bedisde* dello stato mentale non possono fornire una diagnosi sicura.
5. La compromissione cognitiva o comportamentale coinvolge almeno due dei seguenti domini:
    a. Compromissione della capacità di acquisire e ricordare nuove informazioni. I sintomi includono: domande o conversazioni ripetitive, smarrimento di effetti personali, dimenticanza di eventi o appuntamenti, perdita di un percorso familiare.
    b. Ragionamento e gestione di compiti complessi alterati, scarsa capacità di giudizio. I sintomi includono: scarsa comprensione dei rischi per la sicurezza, incapacità di gestire le finanze, scarsa capacità decisionale, incapacità di pianificare attività complesse o sequenziali.
    c. Abilità visuospaziali compromesse. I sintomi includono: incapacità di riconoscere volti o oggetti comuni o di trovare oggetti in vista diretta nonostante buona acuità, incapacità di utilizzare strumenti semplici o orientare l'abbigliamento al corpo.

d. Funzioni linguistiche compromesse (parlare, leggere, scrivere). I sintomi includono: difficoltà a pensare a parole comuni mentre si parla, esitazioni, errori dello *speech*, di ortografia e di scrittura.
e. Cambiamenti nella personalità, nella condotta o nel comportamento. I sintomi includono: fluttuazioni dell'umore insolite come agitazione, motivazione compromessa, iniziativa, apatia, perdita di guida, ritiro sociale, diminuzione dell'interesse per le attività precedenti, perdita di empatia, comportamenti compulsivi o ossessivi, socialmente inaccettabili comportamenti.

Una buona diagnosi di demenza prevede quindi un'accurata raccolta anamnestica, con una valutazione delle eventuali comorbilità, delle attività di base e strumentali della vita quotidiana (scale ADL/IADL; Katz, 1963. Katz T. F. Activities of Daily Living. JAMA 1963: 185-914), un esame obiettivo generale e neurologico, oltre all'esecuzione di esami laboratoristico-strumentali volti ad escludere cause secondarie di demenza. Deve essere poi approfondita la valutazione dei vari domini cognitivi (quali memoria, linguaggio, ragionamento logico-deduttivo, funzioni esecutive, attenzione) con test specifici per ogni funzione e la valutazione della presenza di eventuali disturbi comportamentali. Le tecniche di neuroimaging sia strutturali che funzionali (TC, RM, PET, SPECT) sono utili, oltre che all'esclusione di cause secondarie, alla conferma diagnostica, permettendo di valutare le aree maggiormente interessate dall'atrofia e dall'ipometabolismo (Bradley et al., 2003).

3. Tipologie principali di demenza

3.1. Demenza di Alzheimer

Definizione ed epidemiologia

La malattia di Alzheimer (AD) è la più comune malattia neurodegenerativa correlata all'età, caratterizzata da un progressivo declino cognitivo. Rappresenta il 50-75% della popolazione con demenza globale, con una percentuale maggiore nelle fasce d'età più elevate (Ruan et al., 2016).

La prevalenza dell'AD raddoppia approssimativamente ogni 5 anni dopo i 65 anni di età. È riconosciuta dall'OMS come una priorità di salute pubblica globale, in quanto è un problema con enormi implicazioni per gli individui e per la società.

È attualmente considerata come un disordine dell'aggregazione proteica. Le caratteristiche cardinali neuropatologiche della malattia di Alzheimer sono: le placche senili contenenti beta amiloide (Aβ) e i grovigli neurofibrillari (NFT) costituiti da forme iperfosforilate di proteina tau che destruttura la cellula. Le conseguenze a valle di questi processi patologici includono la neurodegenerazione con perdita sinaptica e neuronale che porta all'atrofia macroscopica (Lane et al.; 2017).

Eziologia

La maggioranza dell'AD si verifica su base sporadica ad insorgenza tardiva (tipica), ed è probabile che sia determinata da una complessa interazione tra fattori genetici ed ambientali. Si ritiene che circa il 70% del rischio di AD sia attribuibile a fattori genetici: vedi il gene APOE con la sua variante ε4, che è il rischio più grande di AD sporadico.

L'evidenza epidemiologica suggerisce che l'istruzione e l'esercizio fisico sono dei fattori protettivi per l'AD, a differenza dell'ipertensione e del diabete di mezza età. Anche l'obesità è stata a lungo considerata un rischio per la demenza di AD. I meccanismi attraverso i quali i fattori di rischio vascolare potrebbero influenzare l'AD rimangono poco chiari: i fattori di rischio vascolare possono aumentare il rischio di AD clinica attraverso un "doppio colpo" con danno cerebrovascolare sovrapposto, oppure il danno vascolare potrebbe influenzare direttamente lo sviluppo della patologia di AD (Lane et al.; 2017).

Caratteristiche cliniche

La presentazione più comune di AD presenta un soggetto anziano con problemi insidiosi e progressivi centrati sulla *memoria episodica*. In questa fase, il paziente può soddisfare i criteri per l'MCI. Successivamente emergono, di solito, difficoltà topografiche assieme a difficoltà nel multitasking e con perdita di sicurezza. Con il progredire della condizione, le difficoltà cognitive diventano più profonde e diffuse, tanto da interferire con le attività di vita quotidiana: in questa fase al paziente può essere diagnosticata demenza di AD. Aumenta la dipendenza dall'altro, e più tardi possono emergere cambiamenti comportamentali, mobilità ridotta, allucinazioni e convulsioni. La morte è in media a 8,5 anni dalla presentazione.

Sono riconosciute anche alcune sindromi cliniche atipiche (ossia che non coinvolgono la memoria), in particolare nei casi ad esordio più giovane di malattia. Questi includono:

L'*atrofia corticale posteriore*: sebbene l'amiloide sia ampiamente distribuita, il carico di patologia tau e dell'atrofia è, almeno inizialmente, concentrato sui lobi parieto-occipitali e i pazienti presentano tipicamente problemi visuo-spaziali e visuo-percettivi, disprassia e memoria relativamente conservata.

L'*afasia logopenica*: i pazienti presentano pause prominenti nella ricerca di parole, anomia e menomazioni nella memoria di lavoro (vedi capitolo 3.2: Afasia Primaria Progressiva).

La *variante frontale dell'AD*: è rara, può assomigliare molto alla demenza frontotemporale a variante comportamentale, tende ad avere una tipica presentazione amnesica anche se in età molto più giovane (Lane et al.; 2017).

Le linee guida diagnostiche aggiornate del National Institute on Aging (NIA) e dell'Associazione Alzheimer (AA), descrivono tre fasi della malattia di Alzheimer:

- *Preclinica*: possono essere già in atto cambiamenti del cervello, inclusi l'accumulo di amiloide e altri cambiamenti delle cellule nervose, ma non sono ancora evidenti sintomi clinici significativi.
- *Compromissione cognitiva lieve (MCI)*: è uno stadio caratterizzato da sintomi di memoria e/o altri problemi di pensiero che sono più gravi per l'età e per il livello di istruzione di una persona, ma che non interferiscono con la sua indipendenza.

Le persone con MCI possono o meno progredire verso la demenza di AD (vedi capitolo 1: Mild Cognitive Impairment).

- *Demenza di AD*: lo stadio finale della malattia in cui i sintomi dell'AD, come perdita di memoria, difficoltà nella ricerca di parole e problemi visivi/spaziali, sono abbastanza significativi da compromettere la capacità di una persona di funzionare in modo indipendente.

Criteri di classificazione per l'AD

La conoscenza delle manifestazioni cliniche e della biologia dell'AD è aumentata notevolmente. Proprio questo è cambiato anche il concetto di AD, che viene trasformata in un'entità clinico-patologica. Sono molteplici le novità introdotte dal gruppo di lavoro NINCDS-ADRDA (2011) tramite questi criteri.

Dopo aver constatato la presenza di *demenza* (seguendo i criteri per tutte le cause di demenza presentati al capitolo 2: Demenze), si andranno ad analizzare quelli specifici per la demenza di AD. Questi ultimi sono presentati nella Tabella 6.

Tabella 6. *Criteri di classificazione per l'AD* (McKhanna et al, 2011).

Probabile demenza da AD	A. Esordio insidioso. I sintomi hanno un esordio graduale per mesi o anni, non improvvisi per ore o giorni; B. Storia ben definita di peggioramento della cognizione per relazione o osservazione; C. I deficit cognitivi iniziali e più importanti sono evidenti sulla storia e sull'esame in una delle seguenti categorie: a. Presentazione amnestica: è la presentazione sindromica più comune della demenza da AD. I deficit dovrebbero includere la compromissione dell'apprendimento e il richiamo delle informazioni apprese di recente. Dovrebbero inoltre esserci prove di disfunzione cognitiva in almeno un altro dominio cognitivo, come definito precedentemente. b. Presentazioni non amnesiche: • Compromissione del linguaggio: i deficit più importanti sono nella ricerca di parole, ma dovrebbero essere presenti deficit in altri settori cognitivi.

	• Presentazione visuospaziale: i deficit più importanti sono nella cognizione spaziale, tra cui agnosia dell'oggetto, riconoscimento del volto compromesso, simultanagnosia e alessia. Deve essere presente un deficit in altri settori cognitivi. • Disfunzione esecutiva: i deficit più importanti sono il ragionamento, il giudizio e la risoluzione dei problemi compromessi. Deve essere presente un deficit in altri settori cognitivi. D. La diagnosi di probabile demenza da AD non deve essere applicata quando vi è evidenza di a. Rilevante concomitante malattia cerebrovascolare, definita da una storia di un ictus correlato temporalmente all'insorgenza o al peggioramento della compromissione cognitiva; o la presenza di infarti multipli o estesi o di grave carico di iperintensità della sostanza bianca; b. Caratteristiche fondamentali della demenza con corpi di Lewy diversi dalla demenza stessa; c. Caratteristiche importanti della demenza frontotemporale variante comportamentale d. Caratteristiche prominenti dell'afasia progressiva primaria variante semantica o dell'afasia progressiva primaria variante non fluente/agrammatica; e. Prove per un'altra patologia neurologica attiva, concomitante, o una comorbidità medica non neurologica o l'uso di farmaci che potrebbero avere un effetto sostanziale sulla cognizione.
Probabile demenza da AD con aumentato livello di certezza	*Probabile demenza da AD con declino documentato*: vi è un aumento della certezza che la condizione rappresenta un processo patologico attivo e in evoluzione, ma non aumenta in modo specifico la certezza che il processo sia quello della patofisiologia dell'AD. È definita come: evidenza di progressivo declino cognitivo su valutazioni successive basate su informazioni di informatori e test cognitivi nel contesto di una valutazione neuropsicologica formale o di esami standardizzati dello stato mentale. *Probabile demenza da AD in un portatore di una mutazione genetica AD causativa*: l'evidenza di una mutazione genetica causativa (in *APP, PSEN1 o*

	PSEN2) aumenta la certezza che la condizione è causata dalla patologia dell'AD. Il gruppo di lavoro ha osservato che il trasporto dell'allele ε 4 del gene dell'apolipoproteina E non era sufficientemente specifico per essere considerato in questa categoria.
Possibile demenza da AD	*Decorso atipico*: soddisfa i criteri clinici fondamentali in termini di natura dei deficit cognitivi per la demenza da AD, ma o ha un inizio improvviso di compromissione cognitiva o presenta dettagli storici o documentazione cognitiva oggettiva di declino progressivo, insufficienti. *Presentazione etiologicamente mista*: soddisfa tutti i criteri clinici fondamentali per la demenza da AD ma ha evidenza di (a) concomitante malattia cerebrovascolare, definita da una storia di ictus correlata temporalmente all'insorgenza o al peggioramento del deterioramento cognitivo; o la presenza di infarti multipli o estesi o di grave carico di iperintensità della sostanza bianca; o (b) caratteristiche della demenza con corpi di Lewy diversi dalla demenza stessa; o (c) prove per un'altra malattia neurologica o una comorbidità medica non neurologica o l'uso di farmaci che potrebbero avere un effetto sostanziale sulla cognizione.

Criteri clinici AD per scopi di ricerca

I principali biomarcatori dell'AD che sono stati ampiamente studiati in questo momento possono essere suddivisi in due classi:

Biomarcatori di accumulo di beta amiloide (Aβ); comprendono:

- PET Aβ positiva: valuta se la Aβ è presente nel cervello oppure no, in quest'ultimo caso escludiamo la malattia di AD. Nella realtà non è così semplice in quanto la Aβ, la posseggono tutti, soprattutto l'anziano, in quanto è legata anche ad altre patologie;
- Bassi livelli nel liquido cefalorachidiano di Aβ42 tramite puntura lombare (CSF).

Biomarcatori di degenerazione neuronale; comprendono:

- Tau elevata (totale e fosforilata) nel liquido cefalorachidiano;
- PET con FDG (flori-desossi-glucosio: positiva con danno neuronale a livello della corteccia temporo-parietale;

- Atrofia alla RM strutturale nel lobo temporo-mesiale, basale e laterale e nella corteccia parietale mediale. Vengono specificate le zone della corteccia in cui l'alterazione deve essere presente, perché i biomarcatori della tau sono meno specifici per l'AD, in quanto possono essere associati anche ad altre forme di demenza degenerativa, e quindi vi può essere anche un problema di diagnosi differenziale, per esempio con la demenza fronto-temporale. Mentre la Aβ è specifica dell'AD.

La Aβ alterata e il danno neuronale vengono distinti in due gruppi diversi, in quanto non si mostrano alterati necessariamente in contemporanea, ma il coinvolgimento della Aβ precede il danno neuronale. Quando inizia a depositarsi la Aβ le cellule ancora funzionano, poi man mano iniziano progressivamente ad andare verso il danno neuronale irreversibile. Si ricorda però che i biomarcatori sono utili in tre circostanze: negli studi esplorativi, nei trials clinici e non vengono impiegati a prescindere, ma solo se disponibili e giudicati appropriati dal clinico (McKhanna et al, 2011).
La Tabella 7 presenta i criteri clinici di ricerca per l'AD in base ai biomarkers.

Tabella 7. *Criteri di classificazione per l'AD in base ai biomarkers* (McKhanna et al, 2011).	
Probabile demenza da AD con evidenza dei processi fisiopatologici di AD	Nei soggetti che soddisfano i criteri clinici di base per la probabile evidenza di biomarcatori della demenza AD, vi è un aumentato il livello di certezza che la base della sindrome da demenza clinica è proprio il processo patofisiologico dell'AD.
Possibile demenza da AD con evidenza dei processi fisiopatologici di AD	Questa categoria comprende i soggetti che soddisfano i criteri clinici per una demenza non-AD ma che posseggono i biomarcatori del processo patofisiologico dell'AD o che soddisfano i criteri neuropatologici per l'AD.
Demenza da AD patofisiologicamente provata	Si applicherebbe se il paziente soddisfa i criteri clinici e cognitivi per la demenza di AD e se l'esame neuropatologico dimostra la presenza della patologia da AD.
Improbabile demenza da AD	Non soddisfa i criteri clinici per la demenza da AD; Indipendentemente dal soddisfacimento dei criteri clinici per la probabile o possibile demenza da AD, esistono prove

	sufficienti per una diagnosi alternativa come la demenza da HIV, la demenza della malattia di Huntington o altre che raramente si sovrappongono all'AD; Indipendentemente dal soddisfacimento dei criteri clinici per la possibile demenza da AD, i biomarcatori di lesioni sia Aβ che neuronali sono negativi.

Approccio diagnostico

Il cardine della diagnosi di AD rimane la *valutazione clinica*, e in particolare il colloquio clinico con il paziente e un informatore valido. L'esame cognitivo mirato permette di quantificare sia il pattern sia la gravità dei deficit cognitivi rispetto alla media per l'età.

Gli *esami del sangue*: vengono eseguiti di routine per escludere condizioni che possono causare sintomi cognitivi. Tipicamente includono: emocromo completo, funzione renale, funzione tiroidea, vitamina B12 e folati. A seconda dello scenario clinico può essere opportuno escludere una serie di cause infiammatorie metaboliche ed infettive con test sierologici specifici.

Imaging strutturale: utilizzando la TC o la RM in posizione ideale, è raccomandata per tutti i pazienti indagati per escludere anomalie strutturali e per fornire informazioni diagnostiche.

La presenza di atrofia temporale mediale simmetrica focale ha valore predittivo per l'AD.

La RM consente di escludere le altre malattie neurodegenerative e di valutare la presenza e l'estensione della malattia cerebrovascolare, che può molto comunemente co-verificarsi con l'AD da valutare.

L'imaging PET con amiloide è strettamente correlata con il carico di Aβ post-mortem; ad oggi non viene regolarmente rimborsata nella maggior parte dei paesi e studi in corso stanno attualmente valutando la sua utilità clinica e il rapporto costo-efficacia.

L'imaging tau PET è recente e viene attualmente utilizzata solo per scopi di ricerca.

L'esame del liquido cerebrospinale può essere utilizzato per escludere cause rare e reversibili di deterioramento cognitivo, ma anche per aiutare in una diagnosi molecolare positiva di AD.
Ad oggi non ci sono biomarcatori ematici specifici per l'AD nell'uso clinico di routine.

I *test genetici*, con i consensi appropriati, possono essere utilizzati per identificare le cause autosomiche dominanti di AD laddove si sospettano. I test di routine dei fattori di rischio genetici (ad es. APOE) non sono talmente raccomandati (Lane et al.; 2017).

3.2. Demenza Frontotemporale

Definizione e classificazione

FTD definisce un gruppo eterogeneo di sindromi cliniche caratterizzate dalla progressiva neurodegenerazione focale dei lobi temporali, frontali e anteriori (Pasquier et Petit, 1997). Descritta per la prima volta da Arnold Pick nel 1892, la FTD colpisce le regioni del cervello implicate nella motivazione, nell'elaborazione della ricompensa, nella personalità, nella cognizione sociale, nell'attenzione, nel funzionamento esecutivo e nel linguaggio (Bott et al., 2014).

L'FTD è una malattia eterogenea con fenotipi clinici distinti associati a più substrati neuropatologici. Il termine *FTD core* viene utilizzato per indicare le tre forme cliniche della demenza: FTD variante comportamentale (bvFTD), afasia primaria progressiva variante non fluente/agrammatica (nfvPPA) ed afasia primaria progressiva variante semantica (svPPA) (Nicholas T. Olney et al., 2017).

La *variante comportamentale FTD (bvFTD)* rappresenta circa la metà di tutti i casi di FTD (Johnson et al., 2005), e comporta un declino iniziale e progressivo nel funzionamento sociale e cambiamenti nella personalità. È caratterizzata da atrofia frontale bilaterale focale e prominente, sebbene alcuni rapporti suggeriscano un maggiore coinvolgimento dell'emisfero destro rispetto a quello sinistro (Perry et al., 2006).

I restanti sottotipi sono classificati come varianti dell'afasia primaria progressiva (APP) e sono caratterizzati da un disturbo iniziale e prominente del funzionamento del *linguaggio*. La perdita di conoscenza semantica è associata alla variante semantica dell'afasia primaria progressiva (svPPA), mentre agrammatismo e difficoltà motorie del linguaggio sono associate alla variante non fluente dell'afasia primaria progressiva (nfvPPA) (Rabinovici et Miller, 2010; Gorno-Tempini et al., 2011). La variante semantica è caratterizzata da atrofia bilaterale del lobo temporale anteriore, associata a linguaggio, compulsioni e disfunzioni nell'elaborazione emotiva (Rankin et al., 2005). La maggior parte dei pazienti presenta inizialmente una maggiore atrofia dell'emisfero sinistro; tuttavia, circa un quarto dei casi presenta un'iniziale atrofia del lobo temporale anteriore destro, associato a una presentazione più comportamentale dei sintomi, tra cui: imbarazzo sociale, perdita di comprensione e difficoltà nel riconoscimento facciale

(Thompson et al., 2005). La nfvPPA è accompagnata da atrofia frontale e insulare inferiore sinistra; il linguaggio espressivo e le difficoltà di sintassi sono caratteristiche della malattia all'inizio del suo decorso.

Epidemiologia

L'incidenza della FTD è stimata tra 1,61 e 4,1 casi ogni centomila persone all'anno (Knopman et Roberts, 2011). Uno studio ha mostrato un picco di prevalenza nella fascia di età compresa tra i 65 e i 69 anni (Coyle et al., 2016). La FTD è la seconda demenza più comune nelle persone di età inferiore ai 65 anni ma è meno frequente del morbo di Alzheimer (AD) (Hodges et al., 2003 ; Knopman et Roberts, 2011). L'età media di insorgenza è compresa tra 45 e 65 anni, ma sono stati documentati anche casi di età inferiore ai 30 anni e negli anziani (JS Snowden et al., 2002). In una revisione sistematica di 26 studi sulla prevalenza di FTD, uomini e donne sono risultati ugualmente colpiti e la diagnosi di bvFTD era quattro volte più diffusa rispetto alle diagnosi di APP (Hogan et al., 2016). In altri studi, è stata invece segnalata la predominanza maschile di bvFTD; mentre, per ciò che concerne i sottotipi di APP, la predominanza maschile è stata segnalata in svPPA e quella femminile in nfvPPA (Brunnstrom et al., 2009; Ratnavalli et al., 2002).

La bvFTD rappresenta circa il 60% dei casi di FTD e l'altro 40% comprende le varianti linguistiche di FTD (Onyike et Diehl-Schmid, 2013). A causa delle difficoltà diagnostiche associate alla FTD, la reale prevalenza di questa malattia è probabilmente sottostimata. Il numero di disturbi psichiatrici e neurologici che possono assomigliare allo spettro della sintomatologia FTD può contribuire all'errata classificazione e alla sottostima (Bott et al., 2014). Per quanto riguarda la progressione, la FTD è caratterizzata da una minore durata della sopravvivenza e da un declino cognitivo e funzionale più rapido rispetto all'AD (Mioshi et al., 2007; Rascovsky et al., 2005).

Patologia

Il termine *degenerazione lobare frontotemporale (FTLD)* specifica l'aggregazione patologica sottostante di proteine nei lobi frontali e temporali con microvacuolation, perdita neuronale e gliosi astrocitica (Brun, 1987). Circa il 40% dei casi di FTD è causato da accumuli anormali della proteina tau legante i microtubuli (FTLD-tau). Circa il 40%

dei casi di FTD include una storia familiare di demenza e nel 10% circa dei pazienti è autosomica dominante (colpisce i parenti di primo grado di due generazioni), con *MAPT, GRN* e *C9ORF72* che rappresentano i geni più comuni responsabili di eredità autosomica dominante di FTD. Tra le sindromi FTD, svPPA è la meno probabile che sia familiare. (Bott et al., 2014).

FTD variante comportamentale (bvFTD)

I sintomi caratteristici della bvFTD includono cambiamenti progressivi nella regolazione emotiva, nella condotta e nella personalità e sono forieri della disfunzione sottostante della rete di salienza, una rete neurale responsabile della consapevolezza socio-emotiva, dell'elaborazione della ricompensa e della motivazione (Seeley, 2008a; Seeley et al., 2008b). In genere, i pazienti non sono consapevoli dei loro cambiamenti; proprio per questo, i familiari e gli amici sono fondamentali per stabilire i primi sintomi e la conseguente progressione della sintomatologia (Bott et al., 2014).

Sono state descritte due sindromi comportamentali divise e non mutuamente esclusive: un tipo *apatico*, caratterizzato da diminuzione della volontà e della motivazione, comportamenti isolanti, perdita di consapevolezza socio-emotiva e aumento della latenza alla risposta al dolore; e un tipo *disinibito* caratterizzato da iperoralità, preferenza per i cibi dolci, comportamenti perseveranti e stereotipie motorie (Snowden et al., 2001). Questo aumento della disinibizione e dell'impulsività, può portare a commenti inappropriati, a imbarazzante comportamento sociale, gioco d'azzardo patologico e, più raramente, ad un'eccessiva religiosità (Bott et al., 2014).

La capacità funzionale ridotta in bvFTD è principalmente legata ai deficit comportamentali inizialmente presenti. Ad esempio, se vengono confrontati con pazienti AD con medesimo punteggio al Mini-Mental State Examination (MMSE), i pazienti bvFTD mostrano una maggiore compromissione funzionale sul punteggio totale della scala Clinical Dementia Rating (CDR) (Rosen et al., 2004). I pazienti con bvFTD sono anche più compromessi, dal punto di vista funzionale, rispetto ai pazienti con AD, nella valutazione delle attività della vita quotidiana (ADL), e sono spesso danneggiati in ADL alla visita iniziale (Mioshi et al., 2007; Rascovsky et al., 2005). Anche se confrontato con

i sottotipi di APP, il deterioramento funzionale nella bvFTD è generalmente più grave (Wicklund et al., 2007; Rosen et al., 2005).

I deficit nella salienza emotiva fanno parte dei criteri diagnostici per bvFTD: perdita di simpatia o empatia, compromissione nel rilevamento e nel riconoscimento di stimoli emotivamente salienti, in particolare le emozioni negative. Con il progredire della malattia, i pazienti con bvFTD mostrano forti cambiamenti nella personalità segnati da un calo dell'estroversione e del calore. Questi deficit si estendono a menomazioni nella cognizione sociale. Diversi studi hanno dimostrato deficit nella teoria della mente (assumere il punto di vista di qualcun altro), metacognizione (ad es. consapevolezza dei propri processi di pensiero), riconoscimento della comunicazione non sincera e ragionamento morale (Bott et al., 2014).

Criteri diagnostici bvFTD

Il consorzio internazionale ha proposto nuovi criteri dal 2011 che forniscono tre livelli di certezza diagnostica per una diagnosi di bvFTD: possibile, probabile e definito (Rascovsky et al., 2011).

Una sintesi di questi criteri è proposta nella Tabella 8.

Tabella 8. *Riepilogo dei criteri di consenso internazionale per la diagnosi e la classificazione della demenza frontotemporale variante comportamentale.*

Malattia neurodegenerativa	Deve essere presente per qualsiasi sindrome clinica FTD. Mostra un progressivo deterioramento del comportamento e/o della cognizione dovuto all'osservazione o alla storia.
Possibile bvFTD	Devono essere presenti tre delle caratteristiche (A – F); i sintomi dovrebbero verificarsi ripetutamente: A. Disinibizione comportamentale precoce (entro i primi 3 anni); B. Apatia o inerzia precoce (entro i primi 3 anni); C. Precoce (entro i primi 3 anni) perdita di simpatia o empatia;

	D. Comportamento precoce (entro i primi 3 anni) perseverante, stereotipato o compulsivo / rituale; E. Iperoralità e cambiamenti nella dieta; F. Profilo neuropsicologico: disfunzione esecutiva con relativo risparmio di memoria e funzioni visuospaziali.
Probabile bvFTD	Tutti i seguenti criteri devono essere presenti per soddisfare la diagnosi: A. Soddisfa i criteri per un possibile bvFTD; B. Declino funzionale significativo; C. Risultati di imaging coerenti con bvFTD (atrofia temporale frontale e/o anteriore su TC o RM o ipoperfusione frontale o ipometabolismo su SPECT o PET).
bvFTD accertata	I criteri A e B o C devono essere presenti per soddisfare la diagnosi: A. Soddisfa i criteri per bvFTD possibile o probabile; B. Evidenza istopatologica di FTLD sulla biopsia post mortem; C. Presenza di una mutazione patogena nota.
Criteri di esclusione per bvFTD	I criteri A e B per un possibile bvFTD devono entrambi ricevere una risposta negativa; il criterio C può essere positivo per un possibile bvFTD ma deve essere negativo per un probabile bvFTD: a. Il pattern dei deficit è meglio rappresentato da altri disturbi del sistema nervoso non degenerativo o da disturbi medici; b. Il disturbo comportamentale è meglio rappresentato da una diagnosi psichiatrica; c. Biomarcatori fortemente indicativi della malattia di Alzheimer o di altri processi neurodegenerativi.

3.3. Afasia Primaria Progressiva

Definizione

L'*afasia primaria progressiva (APP)* è una patologia neurodegenerativa che arresta la capacità linguistica di un individuo a causa del coinvolgimento selettivo del network del cervello deputato al linguaggio (Rahul et Ponniah, 2019). È quindi una sindrome clinica caratterizzata da disturbi della parola e del linguaggio causati dalla neurodegenerazione delle reti linguistiche. La discussione sull'afasia neurodegenerativa rimase in sospeso fino agli anni '70, quando i ricercatori britannici pubblicarono diversi casi di perdita semantica progressiva, demenza semantica, e, Mesulam e colleghi, per primi, hanno introdotto il termine *PPA* (Mesulam, 1987). Nel 1996, Grossman et al., hanno introdotto, inoltre, il termine *afasia progressiva non fluente*, per descrivere i pazienti con progressiva perdita della fluenza linguistica.

Nel corso del tempo è stato notato come molti pazienti non hanno mostrato le caratteristiche tipiche delle presentazioni semantiche o non fluenti; quindi, è stato successivamente chiarito che la maggior parte di questi soggetti presenta un terzo sottotipo di APP, chiamato *variante logopenica* (Gorno-Tempini et al., 2004).

Nel 2011, un gruppo internazionale di esperti ha introdotto un quadro comune in cui l'APP è stata classificata in tre diverse varianti, sulla base di specifiche caratteristiche cognitive e di neuroimaging: variante semantica (svPPA), variante non fluente/agrammatica (nfvPPA) e variante logopenica (lvPPA) (Gorno-Tempini et al., 2011). Recenti studi clinico-patologici hanno dimostrato che ogni variante è associata a diverse probabilità di alterazioni neuropatologiche e, raramente, a mutazioni genetiche (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019).

Una persona con APP presenta un deficit linguistico con un inizio insidioso, e mostra principalmente: difficoltà nel trovare le parole e nell'uso, nella comprensione e nella costruzione della frase. La disabilità linguistica è la caratteristica più dominante che intacca le attività quotidiane del paziente. Per la diagnosi di APP è necessario un follow-up minimo di due anni. È importante sottolineare come i pazienti con sintomi afasici associati a deficit cognitivi, non possono essere classificati come soggetti con APP, in quanto i sintomi potrebbero essere il risultato dell'alterazione propria della cognizione. Allo stesso modo, se una persona non mostra sintomi afasici, ma solo disturbi del

linguaggio, non può essere associata ad APP (Mesulam, 2001; Mesulam, 2013). Comunque le APP condividono le patologie con AD, degenerazione lobare frontotemporale (FTLD) con tauopatia e FTLD con TDP-43 precipitati proteici (Mesulam, 2013).

Afasia primaria progressiva variante semantica (svPPA)

Tra il 20 e il 25% dei pazienti con diagnosi di FTD presenta svPPA (Bott et al., 2014).

I pazienti con svPPA presentano perdita di conoscenza di parole e oggetti, e i deficit generalmente sono più gravi per oggetti a bassa frequenza d'uso e a bassa familiarità. I sintomi includono scarse prestazioni nelle prove di denominazione di confronto, di comprensione di singole parole e nelle attività di identificazione di oggetti e volti (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019). Il deficit semantico inizia con difficoltà nelle distinzioni "più sottili" tra cose, come ad esempio i tipi di auto, passando alla differenziazione tra i tipi di veicoli e infine alla perdita di conoscenza semantica di cosa siano i veicoli (Hodges et al., 1992). Studi successivi hanno inoltre dimostrato che la perdita semantica porta anche a *dislessia superficiale*: un disturbo in cui i pazienti possono leggere pseudoparole ma non le parole con ortografia eccezionale. Tipici errori di lettura includono gli errori di "regolarizzazione" di parole irregolari. I pazienti con svPPA producono spesso parafasie semantiche e tendono a sostituire parole specifiche, subordinate (nelle gerarchie semantiche), con termini generalizzati, come ad esempio sostituiscono "cacciavite" con "cosa" e "pantera" con "animale"(Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019).

Per un decennio, non è stato chiaro se la *demenza semantica* e l'*APP fluente* fossero entità diverse. Nel 2004, Gorno-Tempini et al. hanno incluso la demenza semantica come una delle tre varianti PPA e il termine PPA variante semantica (svPPA) è stato successivamente adottato dal gruppo di lavoro internazionale. Questa nuova classificazione di svPPA include le principali caratteristiche classiche della demenza semantica, come l'anomia e i deficit di comprensione delle parole. Le caratteristiche diagnostiche di supporto includono dislessia o disgrafia superficiale, compromissione della conoscenza di oggetti o volti e capacità di produzione del linguaggio e di ripetizione relativamente risparmiate. Ulteriori rapporti hanno descritto deficit in diverse categorie di oggetti e modalità di stimoli, come volti famosi, voci, suoni ambientali non verbali,

odori e stimoli gustativi, a volte in relazione a un maggiore danno al lobo temporale anteriore destro. In generale, la caratteristica distintiva di questo disturbo è l'incapacità di identificare il significato degli stimoli nonostante la percezione preservata. Con il progredire della svPPA, si verificano comunemente sintomi comportamentali tra cui mancanza di empatia, cambiamenti nella personalità, disinibizione, rigidità mentale e comportamenti compulsivi (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019).

Oltre a diversi sintomi clinici, le tre principali varianti di PPA mostrano caratteristiche di neuroimaging distinte. Il danno al lobo temporale anteriore in svPPA è identificato come atrofia all'imaging cerebrale volumetrico (MRI) o come ipometabolismo al fluorodeossiglucosio (FDG-PET). Il danno è di solito presente a livello dell'emisfero sinistro, il che è coerente con la denominazione, la comprensione delle parole e le difficoltà di lettura, ma in circa il 30% dei casi di svPPA, l'atrofia è più grave nell'ATL destro. Questi ultimi presenteranno inizialmente difficoltà ad identificare le persone familiari, a riconoscere le espressioni facciali e mostrano anomalie comportamentali, come la perdita di empatia, e comportamenti ripetitivi e compulsivi (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019). Anche Thompson et al. nel 2003 hanno affermato che la svPPA si presenta tipicamente con atrofia temporale anteriore sinistra, ma circa il 25% dei casi presenta un coinvolgimento iniziale destro più pronunciato del sinistro. In entrambi i casi quindi, il lobo temporale anteriore controlaterale viene colpito dalla progressione della malattia. Con il progredire della malattia, si osserva frequentemente anche la perdita multimodale del riconoscimento della persona (Snowden et al., 2004). Cambiamenti comportamentali sono presenti inizialmente nei pazienti con predominanza destra, tra cui mancanza di impegno interpersonale, mancanza di empatia, comportamenti compulsivi e maggiore rigidità espressa da orari rigorosi e da una preferenza alimentare limitata.
Man mano che la malattia progredisce, il danno anatomico si estende alle regioni cerebrali collegate, e quindi ai lobi temporali posteriori, controlateralmente all'ATL inizialmente meno coinvolto e anteriormente alle regioni orbitofrontali. I disturbi semantici e linguistici coerentemente diventano più generalizzati, sebbene le isole di fluenza potrebbero rimanere e possono essere utili per la diagnosi differenziale più avanti nel corso della malattia. Tipicamente, i pazienti sviluppano sintomi comportamentali più evidenti, mentre le funzioni motorie vengono solitamente risparmiate fino agli stadi finali,

a meno che la svPPA non sia associata alla malattia dei motoneuroni (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019).

Per quello che concerne la capacità funzionale della persona, il deficit semantico e le difficoltà di riconoscimento vocale e facciale, influiscono negativamente nella capacità di impegnarsi socialmente, sia attraverso la corrispondenza scritta, al telefono o faccia a faccia (Rabinovici et Miller, 2010). Sebbene queste ADL siano spesso inizialmente compromesse, il tasso di progressione è tipicamente più lento, infatti i soggetti con svPPA conservano le ADL di base per molto più tempo rispetto ai pazienti con bvFTD e nfvPPA (Bott et al., 2014). L'abilità di guida può rimanere intatta fino a stadi più moderati della malattia, così come le attività mediate dal linguaggio, nonostante l'incapacità del paziente di denominare gli elementi o comunicare le proprie intenzioni (O'Connor et al., 2014).

I test di denominazione, di comprensione di una singola parola, di fluenza di categoria e di corrispondenza parola-immagine, sono utili per isolare il principale deficit di perdita di conoscenza dell'oggetto associato a svPPA (Perry et Hodges, 2000). Inoltre, i pazienti svPPA commettono errori di regolarizzazione quando gli viene chiesto di leggere ad alta voce o di cimentarsi nella dettatura scritta, dove le parole irregolari vengono lette o scritte secondo le regole del suono delle lettere (Shim et al., 2012).

Afasia primaria progressiva variante non fluente (nfvPPA)

Le caratteristiche chiave della variante nfvPPA sono il linguaggio faticoso e/o l'agrammatismo, con un relativo risparmio della conoscenza semantica e della comprensione di una singola parola.

La neuroimaging mostra cambiamenti a livello della rete corticale-sottocorticale ancorata alla regione frontoinsulare posteriore sinistra, e il disturbo è spesso associato allo spettro FTLD del sottotipo tau.

La caratteristica clinica cardine della nfvPPA è un disturbo di linguaggio motorio compatibile con *aprassia dello speech (AOS)* e spesso con disartria (Gorno-Tempini et al., 2011). La disartria è generalmente di tipo misto, con caratteristiche sia di ipofonia che di spasticità. Le difficoltà di pianificazione del linguaggio motorio, causano errori di

suono nel parlato e distorsioni della prosodia, a volte indicate come *AOS fonetica* e *prosodica* (Grossman, 2012). I disturbi del linguaggio motorio e della selezione dei fonemi causano anche: sostituzioni, trasposizioni, inserzioni e delezioni di suono. L'AOS è presente soprattutto quando si eseguono ripetizioni multiple di parole multisillabiche che iniziano con gruppi consonantici e che presentano vari punti di articolazione, come nelle parole "artiglieria" o "catastrofe" (ad es. ripetendo "artiglieria" in rapida successione per cinque volte). I deficit di linguaggio motorio (articolatorio) sono quasi universalmente la caratteristica più saliente della nfvPPA; quando sembrano essere isolati da altri sintomi di linguaggio, è stato adottato il termine *aprassia della parola progressiva primaria (PPAOS)*. L'agrammatismo, l'altra caratteristica importante della nfvPPA, si manifesta principalmente come una diminuzione della lunghezza media dell'espressione e una grammatica semplificata nel discorso orale e scritto. Possono verificarsi anche omissione di morfemi grammaticali, uso errato della morfologia di inflessione e ordine impreciso delle parole nel discorso spontaneo. I pazienti nfvPPA producono meno verbi rispetto ai sostantivi e meno parole funzionali (ad es. preposizioni, pronomi, congiunzioni) rispetto alle parole contenuto. I test di linguaggio mostrano che le frasi sintatticamente complesse, come quelle passive o clausole incorporate e relative agli oggetti, sono particolarmente difficili da produrre e da comprendere per questi soggetti. Quando i deficit legati all'agrammatismo sono più evidenti rispetto agli altri, viene utilizzato il termine *PPA agrammatico (AgPPA)*. I pazienti con AgPPA mostrano spesso una sindrome disesecutiva prominente, come deficit di memoria di lavoro, pianificazione e set-shifting (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019). La memoria episodica e le abilità visuospaziali sono relativamente preservate nella nfvPPA, ma possono deteriorarsi nel corso della malattia (Bott et al., 2014).

Serie di casi longitudinali di pazienti con deficit di linguaggio motorio relativamente isolati, o PPAOS, mostrano che alla fine sviluppano vari gradi di sintomi afasici, suggerendo che, nella maggior parte dei casi, la variante PPAOS potrebbe essere una presentazione precoce all'interno di uno spettro nfvPPA, piuttosto che un'entità separata. Studi patologici sembrano confermare questa ipotesi, poiché sia nfvPPA che PPAOS sono principalmente causati dal disturbo FTLD-tau (Santos et al., 2016).

L'acquisizione di un campione di linguaggio è la migliore misura clinica per evidenziare eventuali agrammatismi e una ridotta velocità dello speech.

Il comportamento aberrante non è solitamente presente nella presentazione iniziale della nfvPPA, sebbene possa manifestarsi con il progredire della malattia (Bott et al., 2014).

Il sito del danno cerebrale principale nella nfvPPA è nella pars opercularis del giro frontale inferiore sinistro (IFG) e della corteccia premotoria, e l'atrofia può estendersi alle regioni corticali e subcorticali collegate, come insula anteriore, regioni prefrontali, corteccia motoria supplementare complessa, gangli della base e giro sopramarginale. Questa rete è stata denominata *rete di produzione vocale (SPN)*. Il coinvolgimento differenziale di connessioni specifiche all'interno di questa rete, probabilmente spiega la variabilità clinica all'interno di un disturbo dello spettro non fluente: disturbi della comunicazione di tipo motorio puro (corteccia premotoria), agrammatico (prefrontale) o anche dinamico (frontale mediale). I pazienti nfvPPA con mutismo precoce hanno una perdita di volume corticale dell'intera rete SPN (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019).

Analogamente ai pazienti con svPPA, le menomazioni nel linguaggio, nella scrittura e nella lettura si presentano presto nei pazienti con nfvPPA e influiscono in modo significativo nella loro capacità di impegnarsi nelle interazioni interpersonali. Queste menomazioni possono essere gravi entro il secondo anno di decorso della malattia. Al contrario, le ADL di base rimangono relativamente conservate per molti anni. Con il progredire della malattia, i pazienti possono diventare muti e immobili, con disabilità più gravi nella comprensione della frase e nel seguire istruzioni composte da più fasi (Bott et al., 2014).

I pazienti con nfvPPA mostrano meno deficit nel funzionamento socio-emotivo rispetto ai pazienti con svPPA, anche se recenti ricerche hanno dimostrato che gli individui con nfvPPA hanno deficit selettivi nell'interpretare le emozioni dalla prosodia vocale (Rohrer et al., 2012; Shany et al., 2011). Couto et al. (2013) hanno mostrato modelli differenziali di atrofia della materia grigia regionale associata a deficit cognitivi-sociali tra pazienti con bvFTD e nfvPPA, suggerendo che i deficit della funzione socio-emotiva nella nfvPPA possono essere una conseguenza di una disfunzione di base del riconoscimento del viso e delle emozioni.

Afasia primaria progressiva variante logopenica (lvPPA)

La lvPPA rappresenta la terza variante di PPA; tuttavia, questa sindrome non è classificata come FTD data l'associazione di questa sindrome alla malattia di Alzheimer (Mesulam et al., 2012; Mesulam et al., 2014).

La caratteristica clinica chiave della lvPPA è la difficoltà a trovare le parole, con pause nel discorso spontaneo, considerando l'articolazione e la produzione grammaticale relativamente risparmiate. Il deficit cognitivo principale in lvPPA è un disturbo fonologico e verbale della memoria a breve termine; questi deficit si manifestano con pause per trovare le parole, con parafasie fonologiche nella denominazione di confronto (specialmente per parole lunghe) e con difficoltà nel ripetere frasi lunghe e non familiari o stringhe di parole o cifre (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019). Questi deficit cognitivi influiscono notevolmente nei disturbi del linguaggio in lvPPA, poiché il richiamo immediato verbale è un fattore fondamentale nella ripetizione di frasi ed enunciati e nella comprensione di frasi più lunghe e grammaticalmente complesse (Bott et al., 2014).

I criteri diagnostici per lvPPA quindi includono deficit legati al recupero di una singola parola nel discorso spontaneo, alla denominazione e alla ripetizione di frasi ed enunciati (Bott et al., 2014).

La diagnosi differenziale tra nfvPPA e lvPPA è più impegnativa, poiché entrambe mostrano vari gradi di compromissione nella fluidità del linguaggio e nella comprensione delle frasi. Nella nfvPPA, questi deficit sono dovuti a deficit legati al linguaggio motorio e a problemi grammaticali, mentre nella lvPPA sono probabilmente secondari a deficit di memoria uditiva verbale a breve termine. A differenza delle pause nel discorso dei soggetti con nfvPPA, le pause dei pazienti con lvPPA, sono in gran parte causate da difficoltà nel trovare le parole, quindi questi pazienti, tra le pause, presentano un linguaggio fluente, con false partenze ed esitazioni (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019).

Gli errori dei suoni in lvPPA sono in gran parte di natura fonemica (cioè fonemi esistenti che vengono inseriti, omessi o sostituiti nelle parole) e non fonetici (cioè errori che producono fonetica distorta inesistente). Gli individui con lvPPA faticano nei compiti di

denominazione di confronto, sebbene in misura minore rispetto agli individui con svPPA. Altri deficit sono legati a discalculia e ad aprassia ideomotoria (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019).

Il lobulo parietale inferiore sinistro (IPL), il lobo temporale posteriore sinistro e la giunzione temporoparietale sinistra (TPJ) sono costantemente coinvolte nella lvPPA, come dimostrato dall'analisi MRI volumetrica e FDG-PET. Le difficoltà di denominazione in lvPPA sono correlate all'atrofia del giro temporale medio sinistro, mentre i deficit di ripetizione sono correlati al danno della giunzione temporoparietale. Una parte di questi network è inclusa nel circuito coinvolto nella malattia di Alzheimer, che supporta studi clinico-patologici e biomarcatori che mostrano che questa sindrome è una variante atipica della malattia di Alzheimer. Infatti, l'analisi del liquido cerebrospinale (CSF) mostra un modello coerente con la malattia di AD. Studi molecolari sulla PET hanno anche confermato la presenza di deposito di amiloide in circa il 90% dei pazienti con lvPPA. (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019).
La lvPPA spesso progredisce verso un'afasia globale, con compromissione della memoria episodica, disfunzione disesecutiva e visuospaziale, simile al quadro clinico del paziente con malattia di Alzheimer ad esordio precoce. Sono state segnalate anche ansia, irritabilità, agitazione e depressione, mentre la disinibizione franca e la mancanza di empatia sono rare. (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019).

Test linguistici per valutare l'APP

La nfvPPA viene determinata utilizzando attività focalizzate sulla grammatica, sulla comprensione delle frasi e sull'articolazione linguistica. Attività come la descrizione di immagini, la narrazione di storie e la produzione di frasi aiutano nella misurazione della struttura grammaticale, dell'accuratezza, della velocità del parlato e del tipo di errori specifici nella selezione e nell'articolazione delle parole. La ripetizione delle parole multisillabiche e le attività di linguaggio spontaneo, vengono utilizzate nella valutazione della tipologia di errori sonori del parlato, dei fattori che influenzano l'articolazione e della presenza dell'aprassia dello speech. La corrispondenza di immagini, seguire le indicazioni e rispondere alle domande sì/no, aiutano a valutare i fattori che influenzano la complessità grammaticale e la comprensione.

Allo stesso modo, la svPPA viene determinata utilizzando attività focalizzate sulle funzioni del linguaggio come la denominazione, la conoscenza degli oggetti, la comprensione di singole parole, lo spelling e la lettura. Attività come il recupero di parole da immagini, suoni, odori, ecc. sono utili nella comprensione del tasso di errore, del ritardo nella denominazione e dei fattori che influenzano la denominazione. L'abbinamento di parole con immagini, le definizioni e i sinonimi, aiutano a misurare i fattori che influenzano la comprensione. La corrispondenza di immagini con immagini e suoni, l'abbinamento del gesto all'oggetto e le attività di associazione di parole, sono utili per misurare i fattori che influenzano la conoscenza dell'oggetto come la familiarità e la categoria semantica.

La lvPPA viene determinata utilizzando attività basate sulla ripetizione, sulla denominazione e sullo spelling. Compiti come la ripetizione di parole, non parole, frasi ed enunciati, il recupero di parole e la lettura, sono utili nella misurazione dei fattori che influenzano l'articolazione e la tipologia di errori fonemici (Gorno-Tempini et al. 2011).

Criteri diagnostico-linguistici delle tre varianti di APP

Nella Tabella 9 è riportata una sintesi dei principali criteri elaborati dal consorzio internazionale nel 2011 per la diagnosi di APP e delle tre rispettive varianti (Gorno-Tempini et al., 2011).

Tabella 9. *Riepilogo dei criteri di consenso internazionale per la diagnosi clinica e la classificazione dell'afasia primaria progressiva.*

PPA	La caratteristica clinica più importante è una difficoltà con il linguaggio (perdita di conoscenza dell'oggetto, difficoltà nel trovare le parole, parafasie, linguaggio faticoso e deficit grammaticali). I deficit linguistici sono la causa principale delle attività quotidiane compromesse. L'afasia dovrebbe essere il deficit più evidente all'esordio dei sintomi e per le fasi iniziali della malattia (deficit

	comportamentali, di memoria e/o visuospaziali prominenti non dovrebbero essere presenti all'esordio). Nessun'altra condizione rappresenta meglio i deficit linguistici presenti (cioè condizioni non degenerative o psichiatriche).
svPPA	Denominazione di confronto e comprensione di parole singole compromesse, spiegate dalla perdita di conoscenza semantica. Almeno tre delle seguenti funzionalità aggiuntive: Compromissione degli oggetti, in particolare per gli articoli a bassa frequenza; Dislessia o disgrafia di superficie; Ripetizione risparmiata; Produzione vocale risparmiata (grammatica e linguaggio motorio).
nfvPPA	Agrammatismo o disturbi del linguaggio motorio con linguaggio faticoso e interrotto e errori del suono del linguaggio incoerenti (aprassia del linguaggio). Almeno due delle seguenti funzionalità aggiuntive: Comprensione alterata di frasi sintatticamente complesse; Comprensione di una sola parola risparmiata; Risparmio di conoscenza dell'oggetto.
lvPPA	Compromissione del recupero di una sola parola nel discorso spontaneo (fluidità del discorso interrotta da pause di ricerca delle parole) e denominazione conflittuale e ripetizione compromessa di frasi e frasi Almeno tre delle seguenti funzionalità aggiuntive: Errori vocali (fonologici) nel discorso spontaneo e nella denominazione; Risparmiato comprensione di una sola parola e conoscenza dell'oggetto; Discorso motorio risparmiato; Assenza di agrammatismo franco.

Strategie terapeutiche per la PPA

Esistono prove crescenti a sostegno dell'efficacia della terapia di riabilitazione focalizzata sul linguaggio nelle APP, con o senza l'aggiunta di stimolazione cerebrale non invasiva (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019).

Tale intervento è importante perché la PPA e il disturbo del linguaggio in altre NDD, sono i principali fattori di stress per pazienti, assistenti e terapisti (Rahul et Ponniah, 2019).

Nella nfvPPA, disturbi del linguaggio motorio e agrammatismo hanno mostrato effetti positivi nei soggetti sottoposti all'addestramento di compiti di lettura orale strutturati e all'addestramento di script implementati da video per la terapia dell'afasia.

I trattamenti di recupero lessicale sono una delle terapie non farmacologiche più ampiamente esplorate in queste casistiche. Per massimizzare i suoi effetti terapeutici, è fondamentale focalizzarsi sulle abilità linguistiche risparmiate, come i processi di memoria fonologica e autobiografica nella svPPA e le capacità di memoria semantica nella lvPPA. Uno studio recente mostra che la terapia intensiva di denominazione è associata ad una maggiore attivazione bilaterale alla risonanza magnetica funzionale post trattamento (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019).

La strategia di lettura orale strutturata viene utilizzata per il recupero delle parole, per una migliore produzione di parole multisillabiche e per l'elaborazione grammaticale in nfvPPA. L'incapacità di recuperare le parole, specialmente i verbi, altera gravemente la formulazione della frase. Ciò viene superato attraverso l'apprendimento strutturato delle parole. Questo si traduce nel miglioramento della produzione di frasi ed è limitato alla strategia utilizzata. Inoltre, l'accuratezza delle frasi usate come addestramento, aiuta nella produzione di frasi con struttura sintattica simile (questo processo è noto come *generalizzazione*).

Interventi comportamentali come la terapia linguistica e dello speech, tuttavia, sono al di fuori del contesto clinico e sono di natura non farmacologica. Sia gli interventi comportamentali che quelli clinici aiutano nel recupero del linguaggio.

È stato dimostrato come la combinazione della stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS) con le attività di produzione linguistica, garantiscono un miglior trattamento per la PPA (Rahul et Ponniah, 2019).

La tDCS è un meccanismo che altera i potenziali di membrana dei neuroni di un'area cerebrale bersaglio e aiuta nell'attivazione del circuito neurale. L'attivazione neurale aumentata da tDCS abilita il cervello a reclutare aree non danneggiate per assumere le funzioni di quelle danneggiate. Questi cambiamenti sono significativamente associati a migliori prestazioni linguistiche durante i compiti di lettura e di denominazione.

Sono stati registrati miglioramenti duraturi in determinate prestazioni linguistiche, soprattutto nell'apprendimento verbale delle parole, confermando così la formazione della memoria dopo diverse sessioni. Quindi, mentre il declino della memoria è una delle principali cause di disfunzione del linguaggio, la tDCS offre un intervento promettente nel trattamento di queste NDD, diminuendo il grado di declino della neurodegenerazione (Rahul et Ponniah, 2019).

La PPA è servita da modello per dimostrare che la terapia cognitiva mirata può essere utile per migliorare e ritardare la progressione dei sintomi cognitivi nei disturbi neurodegenerativi (Boon Lead Tee et Gorno-Tempini, 2019).

3.4. Demenza con corpi di Lewy

Aspetti peculiari DBL

Gli aspetti peculiari della demenza con corpi di Lewy sono: le *fluttuazioni cognitive*, in quanto il soggetto presenta salti di attenzione che spesso portano al delirium; le *allucinazioni visive ricorrenti*, tipicamente ben formate, presentano persone o animali e possono essere accompagnate da fenomeni correlati tra cui allucinazioni di passaggio, senso di presenza e illusioni visive; le *caratteristiche motorie extrapiramidali* (per questo può essere confusa con la malattia di Parkinson, ma nella DLB il paziente non trema quasi mai, ma è rigido e il parkinsonismo è assiale, prende tutto il tronco e gli arti in maniera simmetrica, a differenza del PD in cui l'esordio è asimmetrico); i *disordini della fase REM del sonno (RBD)* con movimenti rapidi degli occhi, sonno agitato, spesso accompagnato da un gesticolare e da un gridare intensi, come se i pazienti fossero svegli; la *sensibilità ai neurolettici*, proprio per questo potrebbero avere delle reazioni paradosse dopo la loro somministrazione.

Questi sono i sintomi che caratterizzano al meglio la DLB, e la presenza di due o più di questi aspetti in un individuo con la *demenza* alla base, sono considerati sufficienti per una diagnosi clinica di probabile DLB (Fleming Outeiro et al., 2019).

Loeb et Favale (2003) affermano che la DBL rappresenta il 20-25% di tutte le demenze degenerative.

Criteri clinico-diagnostici DBL

Il Consorzio *Dementia with Lewy Bodies* (DLB) ha focalizzato l'attenzione sulla diagnosi e sulla gestione di questa tipologia di demenza, nel Dicembre 2005. Le sue raccomandazioni sono state ampiamente citate sia per uso clinico che di ricerca. Le modifiche apportate ai criteri diagnostici hanno aumentato la sensibilità diagnostica per la DLB, ma i tassi di rilevamento nella pratica clinica rimangono subottimali, con molti casi mancati o diagnosticati erroneamente, di solito come malattia di Alzheimer (AD) (McKeith et al., 2017).

Gli attuali criteri diagnostici clinici per la DLB sono mostrati nella Tabella 10 sottostante. È un requisito essenziale la presenza di *demenza*, definita come un progressivo declino cognitivo di entità sufficiente per interferire con le normali funzioni

sociali o professionali, o con le normali attività quotidiane. Sono tipicamente presenti deficit a carico delle funzioni esecutive e di quelle visuo-spaziali, principalmente si tratta di problematiche visuo-percettive. Generalmente è assente il disturbo di memoria, o se è presente, non è di fondamentale importanza (infatti lo si trova maggiormente in fase avanzata, ed è questo che la potrebbe distinguere dall'AD) (Fleming Outeiro et al., 2019).

Tabella 10. *Criteri rivisti per la diagnosi clinica di probabile e possibile DLB* (Fleming Outeiro et al., 2019).
Caratteristiche cliniche principali: i primi tre si verificano tipicamente precocemente e possono persistere per tutto il corso - Cognizione fluttuante con marcate variazioni di attenzione e prontezza. - Allucinazioni visive ricorrenti che sono tipicamente ben formate e dettagliate. - Disturbo comportamentale del sonno REM (RBD)che può precedere il declino cognitivo. - Una o più caratteristiche cardinali spontanee del parkinsonismo: bradicinesia (definita come lentezza del movimento e diminuzione dell'ampiezza o della velocità), tremore a riposo o rigidità.
Caratteristiche cliniche di supporto: Grave sensibilità agli agenti antipsicotici; instabilità posturale; cadute ripetute; sincope o altri episodi transitori di mancata risposta; grave disfunzione autonomica, ad esempio costipazione, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria; ipersonnia; iposmia; allucinazioni in altre modalità; deliri sistematizzati; apatia, ansia e depressione.
Biomarcatori indicativi - Ridotto assorbimento del trasportatore della dopamina nei gangli della base dimostrato da SPECT o PET - Scintigrafia miocardica MIBG anormale (basso assorbimento) - Conferma polisonnografica del sonno REM senza atonia
Biomarcatori di supporto - Conservazione relativa delle strutture del lobo temporale mediale alla scansione TC / MRI - Basso assorbimento generalizzato alla scansione SPECT / PET perfusione / metabolismo con ridotta attività occipitale +/- l'isola del cingolo segno sull'imaging FDG-PET

- Attività prominente a onde lente posteriori su EEG con fluttuazioni periodiche nell'intervallo pre-alfa / theta	
Probabile DLB	Può essere diagnosticato se: a) Sono presenti due o più caratteristiche cliniche fondamentali di DLB, con o senza la presenza di biomarcatori indicativi oppure b) E' presente solo una caratteristica clinica fondamentale, ma con uno o più biomarcatori indicativi DLB probabile non deve essere diagnosticato sulla base dei soli biomarcatori
Possibile DLB	Può essere diagnosticato se: a) E' presente solo una caratteristica clinica fondamentale della DLB, senza evidenza di biomarcatori indicativi, oppure b) Uno o più biomarcatori indicativi sono presenti ma non ci sono core caratteristiche cliniche
DLB è meno probabile	a) In presenza di qualsiasi altra malattia fisica o disturbo cerebrale inclusa la malattia cerebrovascolare, sufficiente a spiegare in parte o in totale il quadro clinico, sebbene questi non escludano una diagnosi di DLB e possono servire a indicare patologie miste o multiple che contribuiscono alla presentazione clinica o b) Se le caratteristiche parkinsoniane sono l'unica caratteristica clinica fondamentale e compaiono per la prima volta in uno stadio di demenza grave.

La DLB dovrebbe essere diagnosticata quando la demenza si verifica, prima o in concomitanza, con il parkinsonismo. Il termine demenza da morbo di Parkinson (PDD) dovrebbe essere usato per descrivere la demenza che si manifesta nel contesto di una ben nota malattia di Parkinson. Negli studi di ricerca in cui è necessario fare una distinzione tra DLB e PDD, si continua a raccomandare la *regola esistente di un anno* tra l'insorgenza di demenza e parkinsonismo.

La valutazione del parkinsonismo può essere problematica, dato che le caratteristiche motorie possono essere assenti fino al 25% dei casi di DLB confermati dall'autopsia e,

anche quando presenti, possono essere molto lievi. Proprio per questo per la DLB è richiesta la documentazione di una sola delle caratteristiche cardinali (bradicinesia, tremore a riposo o rigidità), mentre ne sono necessarie almeno due per diagnosticare la PD.

La DLB è tipicamente un disturbo associato a deterioramento cognitivo in cui le caratteristiche motorie extrapiramidali sono spesso lievi o assenti, almeno fino alle fasi avanzate. Al contrario, la PDD (demenza che si verifica in un paziente con una diagnosi clinica preesistente di PD) è caratterizzata da caratteristiche motorie extrapiramidali precoci e prominenti, richieste per la diagnosi di PD, con sintomi neuropsichiatrici e cognitivi che si verificano più tardivamente (Fleming Outeiro et al., 2019).

Il DSM-5 e la bozza finale dell'ICD-11, raccomandano la distinzione tra DLB e PDD, e suggeriscono che la convenzione della *regola di un anno*, rimarrà in uso fino a quando una nuova conoscenza scientifica non consentirà di distinguere tra DLB e PD/PDD, basandosi su differenze specifiche e ben caratterizzate nei rispettivi meccanismi patologici.

Regola di un anno: generalmente, dopo circa un anno nella PD si sviluppa demenza, quindi vi può essere confusione, in quanto si parla di DBL che sta emergendo oppure di PD ormai presente da almeno un anno? Se entro un anno si manifestano sia le compromissioni cognitive sia quelle motorie, allora ci si orienterà verso la DBL, se invece il problema motorio precede per vari anni quello cognitivo, allora si parlerà di PD.

Un'altra osservazione principale riguarda la DLB versus l'AD. Circa il 50% dei soggetti che mostra la DLB *conclamata* all'esame neuropatologico *post mortem*, non mostrava il quadro clinico caratteristico della DLB durante la vita, ma bensì un declino cognitivo globale che ricordava l'AD. Non sorprende che tali casi di solito mostrino livelli aggiuntivi elevati di alterazione neuropatologica dell'AD. La vera prevalenza di tali casi di patologia mista è sconosciuta, ma gli studi autoptici indicano che tra un terzo e la metà di AD accuratamente diagnosticata clinicamente, mostra almeno un certo grado di patologia LB all'autopsia. Le allucinazioni visive complesse sono l'unica caratteristica clinica che indica la probabile presenza di patologia LB in un caso di AD altrimenti tipico, ma dati validi sulla progressione, la prognosi e la risposta ai trattamenti di "AD + DLB misti" mancano (Thomas et al., 2018).

4. Il linguaggio nelle demenze

Linguaggio come indicatore di declino cognitivo

Riguardo le demenze, una buona parte della ricerca a loro dedicata, si è sempre focalizzata sulla valutazione della memoria e delle funzioni esecutive. Recentemente però, è stato visto che anche la valutazione del linguaggio può essere sensibile ai primi cambiamenti cognitivi, e per questo, l'analisi della lingua può essere particolarmente rilevatrice sia per l'identificazione precoce della demenza, sia per il suo monitoraggio (Mueller et al., 2018).

Oltre al classico declino della memoria episodica, è stato descritto all'inizio del continuum della malattia di AD anche quello della *memoria semantica*. Quest'ultima si riferisce alla conoscenza di concetti, oggetti, persone e parole (Mueller et al., 2016). Barbeau et al. (2012), hanno infatti evidenziato che un gruppo di soggetti con MCI ha ottenuto risultati ampiamente deficitari in diversi compiti di memoria semantica rispetto al gruppo di controllo. Questi compiti prevedevano: denominazione di volti famosi, conoscenze culturali ed eventi pubblici noti. Queste difficoltà di memoria semantica, nel contesto del funzionamento quotidiano, possono manifestarsi con difficoltà linguistiche, soprattutto nel recupero di parole, che sono comuni sia nei soggetti con MCI sia in quelli con AD grave (Mueller et al., 2016). Faber-Langendoen et al. (1988) hanno scoperto che il 36% di pazienti con AD lieve e il 100% dei pazienti con AD grave, presentavano afasia in concomitanza con disturbi della memoria

Analisi del discorso nel declino cognitivo: impatto nella vita quotidiana

Nello studio di Mueller et al. (2018), l'analisi del linguaggio è legato allo studio del discorso. Questa è un'area intrigante della ricerca dell'AD per molteplici ragioni: la produzione del discorso comporta interazioni continue tra diversi processi cognitivi, tra cui memorizzazione e recupero di informazioni semantiche, funzioni esecutive e memoria di lavoro, che contrastano con i semplici compiti isolati come ad esempio la denominazione di immagini; il discorso si avvicina maggiormente alla produzione linguistica in contesti quotidiani rispetto ai test standardizzati; la produzione del discorso può essere un mezzo rapido di valutazione con un onere relativamente basso per il partecipante.

La maggior parte della ricerca linguistica nella produzione del discorso, ha fatto ricorso a soggetti con Alzheimer da lieve a moderato, ma alcune analisi e prospettive della lingua connessa hanno rivelato cambiamenti anche durante la fase MCI o precedenti.
È fondamentale identificare le difficoltà di comunicazione nelle prime fasi della malattia, in modo da poter attuare interventi di comunicazione non farmacologici sia per il paziente che per il caregiver, dato che i problemi di comunicazione sono direttamente correlati a comportamenti difficili da gestire per i caregiver. Questa revisione di Mueller et al. (2018) può essere definita "completa", in quanto unisce i vari studi sul linguaggio connessi a demenza, importante per determinare la sua utilità diagnostica nel MCI o anche nelle fasi pre-MCI della malattia.

I deficit linguistici nella demenza di AD sono stati ben documentati, ed è emerso che il profilo linguistico degli adulti con demenza è tipicamente caratterizzato da *discorsi vuoti*, riferendosi a deficit nel recupero di parole, che provocano l'uso di circonlocuzioni, linguaggio non specifico e una sovrabbondanza di parole che trasmettono idee limitate. Nei vari stadi della malattia da moderata a grave, le capacità comunicative peggiorano ulteriormente con deficit sia nella produzione che nella comprensione del linguaggio. Questi deficit si riflettono nelle interruzioni della comunicazione nelle interazioni quotidiane e nell'aumentata frustrazione, che possono sfociare in comportamenti sfidanti. Spesso la fase finale di AD è caratterizzata da una mancanza di comunicazione verbale e la persona viene socialmente disimpegnata (Mueller et al.,2018).

Poiché il linguaggio espressivo nella demenza di AD è caratterizzato da un *discorso vuoto* o privo di parole contenuto, si sono rivelate particolarmente utili le misure che si focalizzano sull'effettivo contenuto semantico dei campioni di linguaggio. È quindi importante la *densità dell'idea*, ossia la quantificazione delle parole di contenuto semantico rispetto al numero totale di parole in una frase.
Snowdon et al. (1996) sono stati in grado di prevedere il declino cognitivo basandosi sulla densità dell'idea di un determinato campione di scrittura degli anni di vita precedenti. Gli autori hanno teorizzato che una bassa densità delle idee rifletteva uno sviluppo neurocognitivo non ottimale e quindi un aumentato rischio di declino cognitivo o neuropatologia di AD.

Kemper et al. (2001) hanno esaminato ulteriormente i campioni di scrittura del medesimo gruppo di soggetti e hanno scoperto che i tassi di declino nella densità delle idee e nella complessità grammaticale erano simili, sia per coloro che avevano e che non avevano sviluppato demenza, sottolineando che i soggetti con demenza presentavano livelli di base inferiori su entrambe le misure, sostenendo la teoria dello svantaggio dello sviluppo.

I campioni linguistici sono stati raccolti anche in modi più strutturati, ad esempio attraverso domande aperte o interviste semi-strutturate. Ad esempio alcuni ricercatori hanno chiesto ai partecipanti di descrivere "il momento più felice della loro vita" o di rispondere a domande generali sulla carriera, sulla famiglia, sulla vita e sugli hobby. Altri studi sul linguaggio hanno ottenuto campioni linguistici tramite attività di descrizione di immagini, in quanto possono essere facilmente valutate con misure standardizzate e soprattutto si basano il meno possibile sulla memoria episodica se l'immagine è visibile durante l'attività descrittiva. Poiché i deficit linguistici nella demenza da malattia di AD sono in genere su base semantica, le misure del contenuto informativo del linguaggio sono particolarmente importanti. La descrizione di immagine si presta prontamente a queste misure, ed ha l'ulteriore vantaggio di ridurre al minimo le richieste di memoria episodica ed autobiografica. Le attività di descrizione di immagini possono essere informative anche durante la fase MCI e pre-MCI, non solo per aiutare nella diagnosi, ma anche per rilevare il punto di partenza più adeguato per un intervento di comunicazione cognitiva. Quindi, per quello che concerne gli adulti con MCI, anch'essi mostrano ritardi significativi nella ricerca di parole e producono più parafasie semantiche rispetto ai casi controllo; si è scoperto che le misure di contenuto semantico e lessicale e la complessità sintattica, possono essere presi in considerazione per valutare la progressione della compromissione delle varie fasi della malattia da MCI ad AD (Mueller et al.,2018).

Afasia progressiva primaria versus AD

Sajjadi et al. (2012) hanno confrontato i dati tra demenza semantica (SD), demenza AD e gruppi di controllo normali, e hanno scoperto che la demenza AD e i gruppi SD hanno ottenuto risultati simili nella velocità di conversazione, nelle proporzioni di parole di classe chiusa e nel numero di parole e frasi ridondanti, ed entrambi hanno prodotto meno temi pittorici rispetto ai controlli. Il gruppo SD però, differiva dal gruppo AD in un

compito vocale spontaneo separato (un'intervista semi-strutturata), in cui il gruppo SD produceva molti più errori semantici e morfo-sintattici rispetto ai gruppi AD e di controllo.

Ahmed et al. (2012a) hanno indagato se un gruppo di pazienti con AD, confermati dall'autopsia, mostrasse modelli linguistici simili a quelli osservati nella variante logopenica dell'Afasia Progressiva Primaria (lvPPA), e hanno scoperto che solo un paziente con patologia AD su 18 ha mostrato uno schema simile a lvPPA. Gli autori hanno concluso che la lvPPA rappresenta una presentazione clinica atipica di AD piuttosto che una caratteristica clinica comune di AD tipica.

Depressione versus AD

Sebbene gli adulti con demenza di Alzheimer presentino spesso in comorbidità sintomi depressivi e, al tempo stesso, i sintomi depressivi sono stati associati ad un aumentato rischio di sviluppare demenza, alcuni pazienti anziani con depressione possono essere diagnosticati erroneamente come dementi. Ciò può essere dovuto alle somiglianze nella presentazione clinica di depressione e demenza, come deficit di memoria, attenzione e velocità di elaborazione, ritiro sociale, ansia e apatia. Murray nel 2010 ha utilizzato un'attività di descrizione di immagini e ha scoperto che gli adulti con depressione si sono comportati in modo simile ai controlli su tutte le misure del discorso, mentre gli adulti con AD hanno espresso meno unità informative sul contenuto rispetto a entrambi i gruppi. Gli autori concludono che l'analisi narrativa può aiutare nella diagnosi differenziale di depressione e demenza.

Attività di produzione di linguaggio spontaneo e connesso

Per una valutazione che si avvicini maggiormente alle esigenze linguistiche della vita quotidiana, i ricercatori hanno focalizzato la loro attenzione sulla valutazione del linguaggio spontaneo e connesso, sia come risorsa diagnostica sia come strumento di ricerca per comprendere i sottili deficit riportati dai pazienti nel loro ambiente di vita naturale. Il linguaggio connesso viene stimolato facendo produrre al soggetto un linguaggio scritto o parlato in risposta ad una particolare domanda o stimolo, inclusi compiti di descrizione di immagini, ri-narrazione di storie familiari (ad es. la storia di

“Cenerentola”), descrizione di libri illustrati e interviste autobiografiche generali (Mueller et al., 2016).

Contenuto semantico

Gli studi sul linguaggio focalizzati sulla semantica, hanno preso in considerazione vari aspetti tra cui: elementi tematici relativi al contenuto dell’immagine, concisione delle informazioni, efficienza e quantità.

Per quello che riguarda gli *elementi tematici*, Nicholas et al. (1985) ne hanno identificati 8 nell’immagine “Furto di biscotti”; i pazienti con AD hanno espresso significativamente meno elementi di contenuto rispetto ai controlli.

Hier et al. (1985) hanno valutato il contenuto utilizzando un elenco simile di 8 azioni e oggetti (ad es. biscotti, madre, etc) nell'immagine “Furto di biscotti”, che hanno definito "osservazioni pertinenti", ed hanno analizzato un gruppo di soggetti con AD divisi in fase precoce e tardiva. Il gruppo AD nella fase avanzata ha prodotto significativamente meno osservazioni rilevanti rispetto al gruppo nella fase iniziale, e il gruppo AD combinato ha prodotto meno osservazioni rilevanti rispetto ai controlli.

Cuetos et al. (2007) hanno utilizzato un insieme simile di 8 temi (unità semantiche) per analizzare le varie descrizioni dell’immagine “Furto di biscotti” in un gruppo di 19 portatori della mutazione E280A nel gene Presenilin1, ed hanno scoperto che, prima dell'inizio dei sintomi clinici, i portatori del gene hanno prodotto meno unità semantiche rispetto ai non portatori. Al contrario, Smith et al. (1989) hanno scoperto che, i due gruppi hanno prodotto un numero uguale di elementi semantici, ma il gruppo con AD ha richiesto più tempo e più sillabe per comunicare questi elementi.

Sajjadi et al. (2012), a seguito dell’attività di descrizione di scena, hanno scoperto che il gruppo di 20 adulti con AD lieve ha prodotto significativamente meno temi rispetto ai controlli.

La *concisione* è il numero di parole che l'oratore usa per esprimere idee. La teoria afferma che le persone con AD avranno bisogno di più parole per comunicare le loro idee, a causa di comportamenti correlati alla ricerca di parole, come circonlocuzioni e ripetizioni. La concisione viene calcolata dividendo il numero di idee espresse per il numero totale di parole. Questa misura è stata comunemente denominata "densità dell'idea", ed è stata

anche descritta come una misura della ricchezza del contenuto linguistico (Smolik et al., 2016).
Nicholas et al. (1985) hanno esaminato la concisione prendendo in considerazione: le frasi vuote (modi di dire comuni che non forniscono informazioni rilevanti), termini deittici (ad es. “Questo”, “Quello”, senza precisi riferimenti), termini indefiniti (ad es. “Cosa” o “Roba”), pronomi senza nomi antecedenti e ripetizioni. Questi termini sono associati alla "non specificità" del discorso tipico dei soggetti con AD, ossia il “discorso vuoto”. I pazienti con AD hanno prodotto questi comportamenti in numero nettamente superiore rispetto ai controlli.

L'*efficienza* è la velocità con cui le informazioni significative vengono trasmesse nel tempo, calcolata dividendo il numero totale di unità informative per la durata in secondi del campione vocale. Smith et al (1989) hanno scoperto che 18 adulti con AD moderatamente grave, producevano 21 unità di contenuto in meno (al minuto) rispetto ai controlli, a causa di un aumento delle circonlocuzioni e delle ripetizioni.
Murray (2010) ha utilizzato una misura analoga denominata "deviazioni delle prestazioni al minuto", in cui riempitivi, parole non pertinenti, sequenze autocorrette o false partenze, vocabolario vago o non specifico e risultati imprecisi (ad esempio parafasie) sono stati divisi per il numero totale di minuti del campione del discorso; da qui è emerso un numero maggiore di errori da parte degli adulti con AD rispetto a quelli con depressione o invecchiamento normale. Gli autori hanno suggerito che le misure di informatività del discorso, possono aiutare a districare le somiglianze dei sintomi di AD precoce contro la depressione negli anziani.

Infine, riguardo la *quantità*, diversi studi hanno riportato che gli adulti con AD moderata producono meno parole rispetto ai controlli sui compiti di descrizione delle immagini (Mueller et al.,2018). Lira et al. (2014) hanno scoperto inoltre, che i controlli hanno prodotto più parole totali rispetto ai pazienti con AD, ma non c'era differenza di quantità tra i gruppi di AD lieve e moderato.

Sintassi e morfologia

Il termine "sintassi" si riferisce alle regole che stabiliscono il modo in cui le parole possono essere combinate per formare frasi, mentre "morfologia" è il sistema che regola la struttura delle parole e la costruzione della forma delle parole. Gli studi generalmente includono*: parole per clausola, forma grammaticale* (misure di un "uso appropriato" di congiunzioni sintattiche, tempi verbali, condizionali, clausole subordinate e costruzioni passive), misure di "lunghezza della frase", *percentuale di parole nelle frasi*, numero e tipo di clausole in una frase (ad esempio, clausole dipendenti vs. subordinate), tipi di clausole che differiscono per complessità (ad esempio, *clausole passive versus infinitive versus coordinate)*, la proporzione di verbi a sostantivi più verbi (in base alla premessa che la semplificazione sintattica è indicizzata dal numero di verbi utilizzati in una frase), *rapporto pronome/referente* ed errori nelle frasi, indicati come *errori grammaticali, errori sintattici* o *errori di accordo* verbale. Diversi studi hanno anche esaminato la lunghezza *media dell'enunciato (LME).* L'ipotesi generale che motiva questi studi è che le limitazioni della memoria di lavoro o le limitazioni della memoria semantica nell'AD, influenzano la capacità di usare complesse costruzioni grammaticali (Mueller et al.,2018). Ahmed et al. (2012a; 2013b) hanno riscontrato differenze nella complessità sintattica tra adulti con MCI e controlli e tra MCI e stadi di AD moderati. Le differenze nella complessità sintattica non erano significative quando venivano testate le singole misure, ma erano evidenti usando un punteggio composto dal numero di parole nelle frasi, dagli errori sintattici, dai sostantivi con determinanti e dai verbi con inflessioni.

Pragmatica

Il linguaggio pragmatico fa riferimento alle regole sociali del linguaggio ai fini della comunicazione, tra cui: l'uso del linguaggio per raggiungere determinati obiettivi, per utilizzare le informazioni dal contesto per raggiungere questi obiettivi e per utilizzare l'interazione tra le persone al fine di avviare, mantenere e terminare le conversazioni. Riguardo le domande, gli inviti, le dichiarazioni incerte e i commenti egocentrici, uno studio (Ripich et al., 2000) ha esaminato diverse tra queste abilità pragmatiche, nei pazienti nelle varie fasi di AD. Il gruppo costituito da AD in forma grave, ha posto più domande nel tempo rispetto agli altri gruppi. Gli autori hanno sostenuto che, “il porre

domande", fosse una strategia compensativa e, di conseguenza, questo sta a significare che i soggetti potrebbero aver avuto una visione dei loro problemi di comunicazione.

La *coerenza* si riferisce al mantenimento appropriato dell'argomento nel discorso, misurato da quanto strettamente un'espressione è tematicamente correlata all'enunciato immediatamente precedente (coerenza locale) e da quanto strettamente un'espressione si relaziona all'argomento generale (coerenza globale). Uno studio (Chapman et al., 1995) ha esaminato la coerenza, ed è emerso che i controlli per gli anziani e per i soggetti normali, hanno prodotto frame significativamente più informativi ed adeguati, rispetto al gruppo AD. Gli autori hanno attribuito le difficoltà dei pazienti con AD a deficit di memoria, deficit di attenzione, problemi percettivi visivi, interruzione della rappresentazione dei frame interiorizzata o mancato accesso alla conoscenza dei frame.

Uno studio (Bayles et al., 1985) ha esaminato la tendenza a compiere *perseverazioni* nella descrizione di immagini, dividendo il numero totale di parole perseverate per il numero totale di parole nel campione del discorso: in tutte le attività, il gruppo AD ha prodotto molte più perseverazioni rispetto ai controlli.

Fluenza

La fluenza si riferisce alla fluidità o al flusso della lingua parlata. Le anomalie della fluidità nella popolazione con AD sono in genere caratterizzate da pause piene/vuote, ripetizioni di parole, circonlocuzioni e sequenze autocorrette. Contrariamente ai disturbi della fluenza (ad es. Balbuzie), le anomalie nella fluidità degli adulti con MCI o AD sono raramente colpite a livello fonologico. I vari autori hanno scoperto che gli adulti con AD mostravano significativamente più ripetizioni rispetto ai controlli nelle descrizioni di immagini. Presentavano più frasi interrotte, revisioni e ripetizioni rispetto ai controlli. Sembra che il comportamento disfluente rifletta gli stadi della malattia da moderati a gravi, quando l'elaborazione semantica è palesemente compromessa (Mueller et al.,2018).

Monitoraggio del parlato

Il monitoraggio del parlato è legato, non solo ai deficit nel recupero delle parole e alle abilità del linguaggio pragmatico, ma anche all'*anosognosia*, ossia alla consapevolezza dei propri deficit. McNamara et al. (1992) hanno studiato le capacità di monitoraggio degli errori verbali confrontando gli errori non corretti e quelli autocoretti negli adulti con AD e morbo di Parkinson (PD), rispetto agli adulti normalmente anziani. I gruppi di AD e PD erano ugualmente compromessi nel monitoraggio degli errori rispetto ai controlli. Gli autori hanno suggerito che questa compromissione era correlata a deficit nelle funzioni esecutive.

Un'altra misura legata al monitoraggio del parlato usata nella letteratura descrittiva delle immagini, è la risposta ai ritardi nella ricerca delle parole, ossia: se i pazienti appaiono inconsapevoli del loro problema, producono un'approssimazione della parola target o attivamente cercano e producono la parola target (Mueller et al.,2018).

Considerazioni a seguito dell'analisi del discorso

In conclusione, il contenuto semantico nella prova di descrizione di figura, è la misura più frequentemente citata nei deficit linguistici nella demenza di AD, seguita dalla "densità dell'idea". Senza dubbio, la malattia di Alzheimer degrada il sistema linguistico e, più in generale, il sistema di *comunicazione* a un certo punto sul continuum del declino cognitivo. Questi risultati mostrano che, un'attività tanto semplice e non invasiva, quanto la descrizione di un'immagine, può produrre informazioni ricche sul contenuto linguistico, sulla sintassi e sulla pragmatica, in diversi punti nel corso del declino cognitivo. I risultati sono più consistenti nelle fasi successive di AD e meno certi nella fase MCI, anche se presenta comunque differenze evidenti nell'area linguistica (Mueller et al.,2018). Questa ricerca contribuisce ad una migliore comprensione dei primi cambiamenti del linguaggio in congiunzione con il declino cognitivo. La futura convalida di questo metodo in un campione preclinico di AD potrebbe mostrare che l'analisi del linguaggio può essere uno strumento candidato per migliorare il monitoraggio della malattia (Mueller et al., 2017).

Attività di ricerca di parole: compito di denominazione

Per caratterizzare i problemi di ricerca delle parole, i clinici e i ricercatori si servono spesso dei compiti di denominazione e delle prove di fluidità verbale. In questi ultimi ai pazienti viene chiesto di nominare parole di una categoria specifica o parole che iniziano con una determinata lettera, e sono spesso utilizzate per valutare problemi riguardanti sia le funzioni esecutive sia il linguaggio nella malattia di AD. Diversi studi sulla fluidità verbale infatti, hanno mostrato punteggio bassi nei soggetti con MCI e con AD, rispetto ai controlli di pari età (Mueller et al., 2016).

Questi risultati suggeriscono che, cambiamenti sottili ma rilevabili nel linguaggio connesso, possono essere presenti durante le fasi precliniche del declino cognitivo. Inoltre, queste analisi possono aiutare a fornire strumenti per la diagnosi differenziale tra varianti del declino cognitivo, come Alzheimer versus afasia progressiva primaria, o tra demenza e altre condizioni di comorbilità come la depressione (Mueller et al., 2016).

5. Parte sperimentale

Obiettivo dello studio

Ad oggi, vi è un crescente interesse nell'ambito del Mild Cognitive Impairment, in quanto, molteplici revisioni, hanno dimostrato come gli interventi cognitivi, rivolti ai soggetti con MCI, possano portare a risultati più che positivi, ampliando le loro possibilità di potenziamento della cognizione e della vita quotidiana.

Riguardo le demenze, una buona parte di ricerca si è spesso focalizzata sul monitoraggio della memoria e delle funzioni esecutive, ma recentemente si è visto come, anche la valutazione del linguaggio, può essere sensibile ai primi cambiamenti cognitivi.

L'obiettivo di questa tesi infatti, è quello di eseguire l'analisi del linguaggio nei soggetti affetti da decadimento cognitivo lieve, in quanto, può essere un indice particolarmente rilevante sia per l'identificazione precoce della demenza, sia per il suo monitoraggio, considerando la necessità di una selezione adeguata di strumenti per un buon esame neuropsicologico, data la carenza nell'individuazione dei biomarkers per il MCI.

Per questo studio è stata impiegata una batteria di screening standardizzata chiamata: *SAND (Screening for Aphasia in Neuro-Degeneration)*, al fine di individuare l'eventuale presenza di deficit nei vari domini linguistici nei soggetti con MCI, rispetto a soggetti con una sfera cognitiva nella norma per l'età e per il livello di istruzione. Questi ultimi hanno costituito il gruppo di controllo dello studio.

6. Materiali e metodi

Campione di studio

In questo studio sperimentale sono stati reclutati 16 pazienti affetti da Mild Cognitive Impairment (8 uomini e 8 donne), individuati secondo i criteri diagnostici attualmente in uso (vedi capitolo 1: *Mild Cognitive Impairment – Criteri clinici e approccio alla diagnosi*) e 16 soggetti sani (7 uomini e 9 donne), affini per età e per scolarità ai precedenti. I soggetti sani hanno costituito il gruppo di controllo dello studio. La Batteria SAND è stata quindi somministrata a 32 soggetti totali.

Il range d'età del gruppo di pazienti con MCI, va dai 55 ai 79 anni e la loro scolarità varia da un minimo di 5 ad un massimo di 17 anni. Mentre il range di età dei soggetti del gruppo di controllo va dai 66 agli 80 anni e anch'essi presentano un livello di scolarità dai 5 ai 17 anni.

Tutti i 16 pazienti con MCI sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica completa che ha documentato un principio di decadimento cognitivo lieve: MMSE $\geq$ 24 ed idonea autonomia funzionale.

Per la definizione del profilo cognitivo e funzionale è stata effettuata una valutazione neuropsicologica complessiva di:

- *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 Verbal Learning Test (Rey-AVLT) (Caltagirone et al., 1979), rievocazione a breve e lungo termine della figura B di Rey (Spinnler et Tognoni, 1987; Luzzi et al., 2011);
- *Working memory verbale e spaziale*: Digit Span (Spinnler et Tognoni, 1987), Cubi di Corsi (Spinnler et Tognoni, 1987);
- *Planning e sequencing motorio*: Sequenze motorie di Luria (Piccirilli et al., 1989);
- *Attenzione divisa*: Stroop Color Word Test (Brugnolo et al., 2016)
- *Linguaggio*: Test di fluenza verbale per categoria (Spinnler et Tognoni, 1987), Verbal Associative Fluency Test (FAS) (Caltagirone et al., 1979), SAND (Screening for Aphasia in Neuro-Degeneration) (Catricalà et al., 2017);
- *Conoscenza semantica*: Batteria semantica di Laiacona (Laiacona et al., 1994), Test Piramidi e Palme (Howard et Patterson, 1992);

- *Abilità visuo-percettive*: Figure sovrapposte di Ghent (Della Sala, 1995), Visual Object Spatial Perception (VOSP) (Warrington et James, 1991);
- *Prassia ideomotoria* (De Renzi et Faglioni, 1996) *e costruttiva*: Copia Figura B di Rey (Spinnler et Tognoni, 1987; Luzzi et al., 2011);
- *Disturbi comportamentali/psichici:* Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings, 1994);
- *Autonomia funzionale*: Activities of Daily Living/Instrumental Activities of Daily Living (ADL/IADL, Katz et al., 1963).

I pazienti sono stati inoltre sottoposti ad accertamenti laboratoristici (comprensivi di esami ematochimici di routine, dosaggio B12, folati, omocisteinemia, funzionalità tiroidea e lue screening) volti ad escludere cause secondarie di deterioramento cognitivo.

Batteria sperimentale SAND (Screening for Aphasia in Neuro-Degeneration)

In questa tesi, il linguaggio dei pazienti con MCI e non, è stato valutato impiegando una batteria di screening specifica per soggetti con neuro-degenerazione, chiamata: *SAND* (*Screening for Aphasia in Neuro-Degeneration*). Tutte le informazioni su questa batteria sono state prese dallo studio condotto da Catricalà et al. (2017). È una valida batteria di screening, in quanto è stata sviluppata seguendo le raccomandazioni delle attuali linee guida diagnostiche e tenendo conto delle recenti ricerche svolte sull'argomento. È una batteria, in quanto è composta da nove test: denominazione di nomi, comprensione di frasi e di parole, ripetizione di parole/di non parole e di frasi, lettura, scrittura, associazione semantica e descrizione di figura. Tutte le attività sono state sviluppate tenendo in considerazione i fattori psicolinguistici che possono influenzare la performance, con lo scopo di raggiungere la sensibilità al deficit linguistico per il quale ogni compito è rilevante, e per consentire l'identificazione del deterioramento caratteristico di ciascuna variante di PPA.

6.1. Composizione della batteria

1. Denominazione di parole: in accordo con le attuali linee guida, influiscono in questa performance, sia la familiarità sia la categoria semantica. Sono stati selezionati 14 disegni in bianco e nero dal database dell'International Picture Naming Project: includono 7 items viventi e 7 non viventi. Tutti gli item hanno basso valore di frequenza vocale. I viventi e

i non viventi sono stati abbinati per lunghezza di parola, h statistic, complessità visiva e frequenza. Agli esaminati viene chiesto di denominare tutti e 14 gli stimoli. Ogni figura è presentata per 6 secondi; se il soggetto non è ancora in grado di denominare l'item viene dato un *cue* fonologico. Il punteggio totale va da un range di 0 a 14 punti, viene dato 1 punto per ogni risposta corretta, includendo le varianti dialettali e gli errori articolatori se il target è comunque riconoscibile. I nomi meno frequenti sono comunque accettati come risposta corretta se sono riportati come il più frequente nome non dominante dal campione di controllo (le alternative corrette sono riportate nel foglio di punteggio). Il punteggio è di 0,5 quando la risposta corretta è data dopo l'aiuto fonologico mentre 0 punti vengono dati in caso di risposta non corretta od omessa. Si raccomanda di riportare le distorsioni, errori fonologici, errori visivi ed errori semantici, allo scopo di una valutazione qualitativa della performance.

2. Comprensione uditiva di frasi: in accordo con le attuali linee guida, qui influiscono la complessità grammaticale, la reversibilità della frase e la lunghezza della frase. Questo subtest include 8 frasi, che coinvolgono 4 differenti strutture sintattiche: frasi corte attive, frasi corte passive, frasi coordinate e frasi incassate sul soggetto. Ogni struttura è ripetuta 2 volte, una per ognuno dei due verbi usati: *seguire* e *spingere*. Per ogni frase sono presentate un'immagine target e un'immagine distrattore. Per le frasi attive e quelle passive sono usati un distrattore morfologico e uno tematico. Per le frasi coordinate e quelle incassate sul soggetto vi sono solo i distrattori tematici. Quando il distrattore contiene lo stesso soggetto del target, ma con un differente ruolo tematico, è necessario analizzare la struttura sintattica per eseguire una scelta corretta. Inoltre, le strutture non canoniche (passive) richiedono

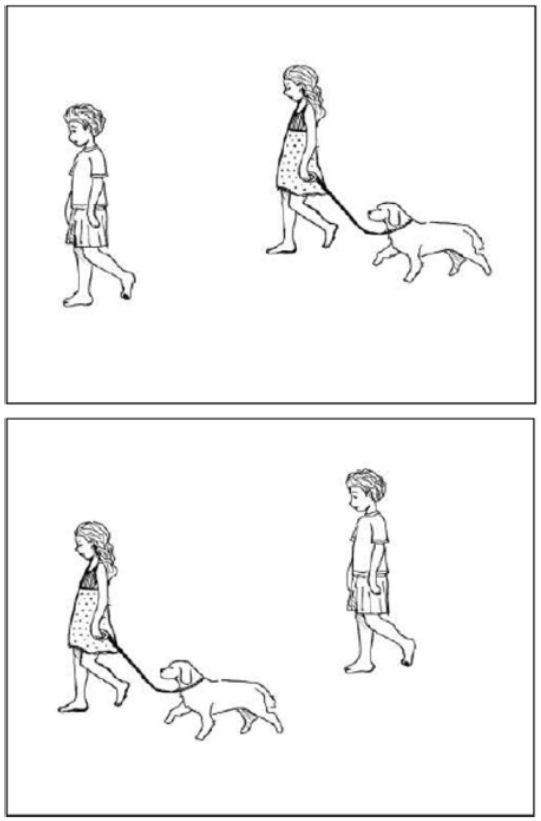


Figura 2. *La bambina, che sta tenendo il cane, è seguita dal bambino.*

più risorse rispetto a quelle canoniche (attive). Le richieste lessicali sono portate al minimo, in quanto vengono utilizzati nomi ad alta frequenza d'uso (bambino, bambina, cane, uomo e donna). Le 2 immagini sono poste verticalmente, con la posizione del target e del distrattore casuale tra i trials. Al soggetto è chiesto di scegliere quale delle due figure si riferisce alla frase letta dall'esaminatore. Il tempo di presentazione delle immagini è di 5 secondi per ogni frase. La ripetizione della frase è possibile solo una volta e solo se richiesto esplicitamente dal soggetto. Il range di punteggio va da 0 a 8. 1 punto è dato per la risposta corretta, 0 punti se la risposte è errata. Nella Figura 2 è riportato un esempio.

3. Comprensione di singole parole: la frequenza, la familiarità e la classe della parola, influenzano la performance in questo subtest. Le immagini sono state selezionate dal CRL database. Per ogni trial, ci sono 4 figure: una target e 3 distrattori, tutti appartenenti alla stessa categoria semantica. Sono stati creati 12 trials, 6 riguardano immagini viventi e 6 non viventi. Sia i target che i distrattori sono abbinati tra viventi e non viventi in base alla frequenza e alla lunghezza di parola. Al soggetto è chiesto di indicare il target tra i 4 stimoli in risposta alla parola pronunciata dall'esaminatore. Il tempo di presentazione dell'immagine è di 5 secondi per ogni trial. La ripetizione della parola è possibile solo una volta e solo se è esplicitamente richiesto. Il range di punteggio va da 0 a 12. Viene dato 1 punto se la risposta è corretta e 0 punti se errata. Nella Figura 3 è riportato un esempio (*Rinoceronte*).

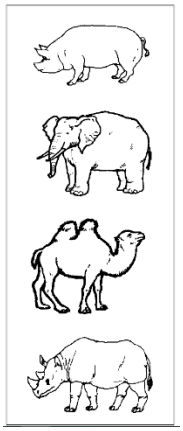


Figura 3.

4. Ripetizione di parole e non-parole: la lunghezza dello stimolo e la complessità sillabica potrebbero influire su questa performance. Per questo subtest sono stati usati 10 items: 6 parole e 4 non-parole. Tutti gli items hanno un'alta complessità nella struttura sillabica. Le 6 parole hanno una bassa frequenza d'uso e una bassa densità di vicinanza fonologica. Le 6 parole includono 3 parole astratte e 3 parole concrete; in ogni sottogruppo, ci sono una parola corta di 5 foni e 2 parole lunghe rispettivamente di 8 e di 10 foni. Le 4 non-parole sono composte da 8, 10 e 11 foni, con la stessa struttura fonologica delle parole lunghe, fatta eccezione per la non parola di 11 suoni. 2 non-parole sono state create con l'obiettivo di raggiungere una somiglianza con le parole reali; le altre 2 invece sono state create cambiando solo uno o due fonemi rispetto alle parole reali (ad es. *plafenta* invece

di *placenta* o *dentifrivio* invece di *dentifricio*). Al soggetto viene chiesto di ripetere l'item letto dall'esaminatore. La ripetizione della parola è possibile solo una volta e solo se esplicitamente richiesta dal soggetto. Il range di punteggio va da 0 a 10. Viene dato 1 punto se la risposta è corretta, 0 se errata, incluse le distorsioni articolatorie. Si raccomanda di riportare le distorsioni, gli errori fonologici, gli errori morfologici, gli errori semantici, gli errori lessicali così come le omissioni, con l'obiettivo di ottenere una valutazione qualitativa della performance. È anche raccomandato di audio-registrare la somministrazione di questa sotto-prova.

5. Ripetizione di frasi: la prevedibilità, la lunghezza della frase e la complessità grammaticale sono i fattori principali che influenzano la performance in questa prova. Sono state prese in considerazione 6 frasi, 3 sono frasi prevedibili (ad es. *Il treno corre sui binari*) e 3 sono imprevedibili (ad es. *L'astronomo osserva le piante*). Entrambe le tipologie di frasi includono una frase corta (costituita da 5 parole) e 2 lunghe (composta da 13 parole). Al fine di identificare le frasi prevedibili, è stato chiesto a 17 soggetti di completare 17 frasi lette dall'esaminatore con la prima parola che viene loro in mente. Sono state selezionate come prevedibili, le tre frasi nelle quali il 100% dei soggetti ha prodotto la stessa parola. Al soggetto in questa sotto-prova viene chiesto di ripetere le frasi lette dell'esaminatore. La ripetizione di una frase da parte dell'esaminatore è possibile solo una volta e se esplicitamente richiesto. Il range di punteggio va da 0 a 6. Se la risposta è corretta viene assegnato 1 punto, mentre 0 punti se è errata, includendo anche distorsioni articolatorie. Per ottenere una valutazione qualitativa della performance, si raccomanda di riportare le distorsioni, gli errori fonologici, gli errori morfologici, gli errori semantici e anche le omissioni. Si raccomanda di audio-registrare la somministrazione di questa prova.

6. Lettura di parole: i fattori che influenzano l'accuratezza della lettura sono la regolarità, la frequenza e la classe di appartenenza delle parole. Per questa prova sono stati usati 16 items: 12 parole e 4 non-parole. Tutte le parole hanno un bassa frequenza di scrittura. 8 parole sono composte da 3 sillabe (4 concrete e 4 astratte) e 4 parole sono composte da 4 sillabe (2 astratte e 2 concrete). L'italiano è un sistema ortografico trasparente. La sola caratteristica che mira ad una distinzione tra la lettura lessicale e la lettura non lessicale,

è la posizione dell'accento, la quale non è segnata ortograficamente, e, in caso di parole trisillabiche, può essere posizionata in penultima posizione (è più comune, *regolare*) o nella terzultima posizione (è meno comune, *irregolare*). Tutte e 4 le non-parole hanno la stessa lunghezza (2 di 3 sillabe e 2 di 4 sillabe) e la stessa struttura ortografica delle parole lunghe. 2 non-parole sono state create con l'obiettivo di favorire una somiglianza con le parole reali comuni; le altre 2 invece sono state create cambiando solo un singolo grafema di una parola reale (ad esempio *tratico* invece di *pratico* o *tallerina* invece che *ballerina*). Viene chiesto al soggetto di leggere le stringhe di lettere, ognuna presentata per 2 secondi. Il range di punteggio va da 0 a 16. 1 punto viene dato se la risposta è corretta mentre 0 punti se errata. Si raccomanda di riportare distorsioni, errori fonologici, errori semantici, errori morfologici, regolarizzazioni, errori di lessicalizzazione e le omissioni, così da eseguire una valutazione qualitativa della performance. Si raccomanda di audio-registrare la somministrazione del test.

7. Scrittura: al soggetto è chiesto di descrivere, tramite scrittura, *come si lava i denti*. In questa prova vengono sviluppati due differenti punteggi, uno più rapido e uno opzionale, più dettagliato. Per il primo livello, si selezionano le 6 unità informative prodotte più frequentemente, ottenute dalla performance di 134 soggetti controllo (3 nomi: *dentifricio*, *spazzolino* e *denti* e 3 azioni: *lavare*, *mettere il dentifricio* e *sciacquare la bocca*). Il range di punteggio va da 0 a 6. Viene dato 1 punto per ogni unità informativa correttamente identificata. Inoltre, è riportata anche la presenza di modificazioni o di errori (allografia, micrografia, errori ortografici, errori semantico-lessicali ed errori morfo-sintattici). Per la correzione più approfondita di secondo livello, sono stati selezionati 6 aspetti (numero totale di parole, numero di nomi sul numero totale di parole, numero di verbi sul numero totale di parole, numero totale di strutture sintattiche corrette sul numero totale di strutture sintattiche, numero di errori ortografici e numero di errori semantico-lessicali sul numero totale di parole).

8. Associazione semantica: sono state create 4 sotto-prove, ognuna costituita da 3 immagini prese dal CRL database, 2 delle quali sono semanticamente correlate tra loro. Al soggetto è chiesto di indicare le 2 immagini semanticamente correlate. Ogni trial è presentato per 2 secondi. Il range di punteggio va da 0 a 4. Viene dato 1 punto se la risposta è corretta, 0 punti se errata. Nella Figura 4 è riportato un esempio di associazione per categoria "frutta".

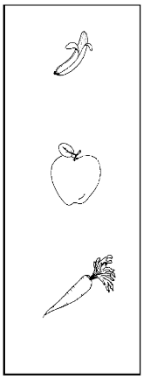


Figura 4

9. Descrizione di figura: per questa prova, è stata selezionata un'immagine originale (chiamata *SummerTime* – vedi Figura 5), che rappresenta una scena marittima. La nuova figura include lo stesso numero di unità informative presenti nella prova di descrizione di figura (*Picnic Scene*) presente nella Western Aphasia Battery. La figura comprende 4 differenti tipologie di unità: 8 soggetti, 10 azioni, 5 luoghi e 13 oggetti (selezionati in base ai termini più frequentemente prodotti da 130 soggetti controllo). Viene chiesto al soggetto di descrivere la figura. Le produzioni orali dei soggetti sono audio-registrate e successivamente vengono trascritte in ortografia italiana. Così come la descrizione scritta della prova precedente, anche qui vi sono due livelli di punteggio, uno più rapido e uno più dettagliato opzionale. Per la correzione di primo livello sono state selezionate 8 unità informative, in base alla performance di 130 soggetti controllo (4 nomi: *signora*, *cagnolino*, *gabbiano*, *palla* e 4 azioni: *il bambino sta costruendo un castello*, *la bambina gioca a palla*, *la signora legge* e *il gabbiano vola*). Il range di punteggio va da 0 a 8. 1 punto viene dato per ogni unità informativa correttamente identificata. Inoltre deve essere riportata la presenza di modificazioni o errori (errori articolatori, errori fonologici, errori semantico-lessicali, errori morfo-sintattici ed esitazioni/false partenze/sequenze autocorrette). Per la correzione di secondo livello sono stati selezionati 8 aspetti linguistici da prendere in considerazione, sulla base di una revisione in letteratura (numero totale di parole, numero di nomi sul numero totale di parole, numero di verbi sul numero totale di parole, numero totale di frasi, numero di subordinate sul numero totale di frasi, numero di sequenze autocorrette sul numero totale di parole, numero di errori fonologici sul numero totale di parole, numero di errori semantico-lessicali sul numero totale di parole).

Figura 5. *Summer Time*

6.2. Analisi statistica della batteria

Per ogni test sono state create differenti analisi di regressione lineari con l'obiettivo di considerare le variabili demografiche quali: l'età, gli anni di scolarità e il genere. Queste variabili devono essere incluse nei moduli finali, in modo da ridurre più efficacemente la varianza residua. Il punteggio originale viene quindi regolato rimuovendo l'influenza dell'età, degli anni di scolarità e del sesso, quando appropriato. Le griglie di correzione sono state create invertendo i segni dei coefficienti in modo da regolare i punteggi originali, aggiungendo o sottraendo, i contributi delle variabili significative.

7. Risultati

La statistica descrittiva è stata ottenuta mediante l'esecuzione della media e della deviazione standard, mentre, la statistica inferenziale, è stata effettuata tramite il test t di Student.
Il programma diagnostico utilizzato per ottenere l'analisi statistica è SPSS (version 16.0).
Di seguito sono analizzate nel dettaglio sia l'analisi descrittiva che quella statistica.

Statistica descrittiva

7.1. Variabili demografiche

La Tabella 11 riporta la media e la deviazione standard relative all'età e alla scolarità dei pazienti MCI e del gruppo di controllo.
Per quello che concerne il sesso, in questo studio, sono stati reclutati 16 pazienti affetti da MCI, 8 uomini e 8 donne e 16 soggetti sani, 7 uomini e 9 donne.

Tabella 11. *Statistica descritta variabili demografiche.*

	Gruppo	Media	Deviazione standard
Età	MCI	71,31	6,09
	Controlli	73,38	4,59
Scolarità	MCI	9,56	3,83
	Controlli	9,38	4,79

7.2. Variabili cognitive

In questa sezione sono riportate le medie e le deviazioni standard dei punteggi ottenuti dal Mini Mental State Examination (MMSE) e dalle nove prove della Batteria SAND.
I pazienti MCI presentano al MMSE una media di 26,43 e una deviazione standard di 2,17; mentre i soggetti sani hanno una media al MMSE di 29,00 e una deviazione standard di 1,03.
Le Tabelle sottostanti (dalla 12 alla 20) riportano, in modo schematico, la media e la deviazione standard delle nove prove che compongono il SAND, sia dei pazienti con MCI

sia del gruppo di controllo. Sono stati presi in considerazione i punteggi grezzi, in quanto, i soggetti dei due gruppi sono stati adeguatamente selezionati al fine di non presentare differenze nelle variabili demografiche (età, sesso e scolarità).

Tabella 12. *Statistica descritta variabili cognitive – Prova di denominazione.*

	Gruppo	Media	Deviazione standard
Denominazione viventi	MCI	5,84	1,38
	Controlli	6,81	0,40
Denominazione non viventi	MCI	6,50	0,61
	Controlli	6,63	0,62
Denominazione totali	MCI	12,38	1,61
	Controlli	13,44	0,73

Tabella 13. *Statistica descritta variabili cognitive – Prova di comprensione frasi.*

	Gruppo	Media	Deviazione standard
Comprensione frasi	MCI	7,38	0,89
	Controlli	7,81	0,40

Tabella 14. *Statistica descritta variabili cognitive – Prova di comprensione parole*.

	Gruppo	Media	Deviazione standard
Comprensione parole viventi	MCI	5,88	0,34
	Controlli	5,88	0,34
Comprensione parole non viventi	MCI	5,50	0,52
	Controlli	5,94	0,25
Comprensione parole totali	MCI	11,38	0,62
	Controlli	11,81	0,40

Tabella 15. *Statistica descritta variabili cognitive – Prova di ripetizione parole.*			
	Gruppo	Media	Deviazione standard
Ripetizione parole	MCI	5,86	0,34
	Controlli	6,00	0,00
Ripetizione non parole	MCI	3,13	0,81
	Controlli	3,38	0,81
Ripetizione totali	MCI	9,00	0,97
	Controlli	9,38	0,81

Tabella 16. *Statistica descritta variabili cognitive – Prova di ripetizione frasi*.			
	Gruppo	Media	Deviazione standard
Ripetizione frasi prevedibili	MCI	2,19	0,83
	Controlli	2,50	0,52
Ripetizione frasi non prevedibili	MCI	1,88	0,89
	Controlli	2,56	0,51
Ripetizione frasi totali	MCI	4,06	1,53
	Controlli	5,06	0,85

Tabella 17. *Statistica descritta variabili cognitive – Prova di lettura.*			
	Gruppo	Media	Deviazione standard
Lettura parole	MCI	11,13	1,20
	Controlli	11,81	0,40
Lettura non parole	MCI	3,75	0,45
	Controlli	3,88	0,50
Lettura totali	MCI	14,81	1,52
	Controlli	15,69	0,60

Tabella 18. *Statistica descritta variabili cognitive – Prova di scrittura*.			
	Gruppo	Media	Deviazione standard
Scrittura unità informative	MCI	4,38	1,41
	Controlli	5,81	0,40

Scrittura n° totale parole	MCI	19,81	11,93
	Controlli	39,06	26,35
Scrittura n° nomi	MCI	0,33	0,20
	Controlli	0,27	0,04
Scrittura n° verbi	MCI	0,22	0,12
	Controlli	0,27	0,13
Scrittura n° strutture sintattiche corrette	MCI	0,64	0,41
	Controlli	0,95	0,13
Scrittura n° errori ortografici	MCI	1,38	2,03
	Controlli	0,25	0,58
Scrittura n° errori semantico-lessicali	MCI	0,00	0,02
	Controlli	0,04	0,13

Tabella 19. *Statistica descritta variabili cognitive – Prova di associazione semantica*.

	Gruppo	Media	Deviazione standard
Associazione semantica	MCI	3,19	0,83
	Controlli	3,63	0,50

Tabella 20. *Statistica descritta variabili cognitive – Prova di descrizione figura*

	Gruppo	Media	Deviazione standard
Descrizione figura unità informative	MCI	6,19	1,72
	Controlli	7,31	0,79
Descrizione figura n° totale parole	MCI	88,88	59,41
	Controlli	93,06	45,03
Descrizione figura n° nomi	MCI	0,28	0,06
	Controlli	0,27	0,038
Descrizione figura n° verbi	MCI	0,17	0,023
	Controlli	0,18	0,04
Descrizione figura n° frasi	MCI	8,94	3,75
	Controlli	11,38	4,18
Descrizione figura n° frasi subordinate	MCI	0,40	0,34
	Controlli	0,29	0,24

Descrizione figura n° sequenze autocorrette	MCI	0,03	0,03
	Controlli	0,02	0,02
Descrizione figura n° errori fonologici	MCI	0,00	0,00
	Controlli	0,00	0,00
Descrizione figura n° errori semantico-lessicali	MCI	0,01	0,01
	Controlli	0,00	0,01

Statistica inferenziale

Il valore di significatività statistica prescelto è $p < 0,05$.

7.3. Variabili demografiche

Le variabili demografiche (età, sesso e scolarità) sono da considerarsi ottime, in quanto non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra il gruppo di soggetti MCI e il gruppo di controllo: i gruppi sono stati selezionati con variabili demografiche sovrapponibili. Tutto questo è dimostrato dal fatto che i punteggio al test t di Student non mostrano differenze significative per età (t = 1,08 / n.s.), sesso (t = 0,34 / n.s.) e scolarità (t = 0,12 / n.s.).

7.4. Variabili cognitive

La differenza al test t di Student nel MMSE è pari a -4,23, con un punteggio p pari a 0,00 (n.s.). Le Tabelle (dalla 21 alla 29), mostrano schematicamente le differenze significative e non significative (n.s.) emerse tra i due gruppi nelle prove del SAND.

Tabella 21. *Statistica inferenziale variabili cognitive – Prova di denominazione.*

	t	Sign. (a due code)
Denominazione viventi	**-2,70**	**0,01**
Denominazione non viventi	-0,58	0,57 (n.s.)
Denominazione totali	**-2,41**	**0,02**

Tabella 22. *Statistica inferenziale variabili cognitive – Prova di comprensione frasi.*		
	t	Sign. (a due code)
Comprensione frasi	-1,80	0,08 (n.s.)

Tabella 23. *Statistica inferenziale variabili cognitive – Prova di comprensione parole.*		
	t	Sign. (a due code)
Comprensione parole viventi	0,00	1,00 (n.s.)
Comprensione parole non viventi	**-3,05**	**0,00**
Comprensione parole totali	**-2,37**	**0,02**

Tabella 24. *Statistica inferenziale variabili cognitive – Prova di ripetizione parole.*		
	t	Sign. (a due code)
Ripetizione parole	-1,46	0,15 (n.s.)
Ripetizione non parole	-0,88	0,39 (n.s.)
Ripetizione totali	-1,19	0,24 (n.s.)

Tabella 25. *Statistica inferenziale variabili cognitive – Prova di ripetizione frasi.*		
	t	Sign. (a due code)
Ripetizione frasi prevedibili	-1,27	0,21 (n.s.)
Ripetizione frasi non prevedibili	**-2,69**	**0,01**
Ripetizione frasi totali	**-2,29**	**0,03**

Tabella 26. *Statistica inferenziale variabili cognitive – Prova di lettura.*		
	t	Sign. (a due code)
Lettura parole	**-2,17**	**0,04**
Lettura non parole	-0,75	0,47 (n.s.)
Lettura totali	**-2,15**	**0,04**

Tabella 27. *Statistica inferenziale variabili cognitive – Prova di scrittura.*		
	t	Sign. (a due code)
Scrittura unità informative	**-3,93**	**0,00**
Scrittura n° parole totali	**-2,662**	**0,01**
Scrittura n° nomi	1,19	0,24 (n.s.)
Scrittura n° verbi	-1,18	0,25 (n.s.)
Scrittura n° strutture sintattiche corrette	**-2,82**	**0,01**
Scrittura n° errori ortografici	**2,13**	**0,04**
Scrittura n° errori semantici	-1,05	0,30 (n.s.)

Tabella 28. *Statistica inferenziale variabili cognitive – Prova di associazione semantica.*		
	t	Sign. (a due code)
Associazione semantica	-1,80	0,08 (n.s.)

Tabella 29. *Statistica inferenziale variabili cognitive – Prova di descrizione figura.*		
	t	Sign. (a due code)
Descrizione figura unità informative	**-2,37**	**0,02**
Descrizione figura n° parole totali	-0,23	0,82 (n.s.)
Descrizione figura n° nomi	0,35	0,73 (n.s.)
Descrizione figura n° verbi	-0,848	0,40 (n.s.)
Descrizione figura n° frasi	-1,74	0,09 (n.s.)
Descrizione figura n° frasi subordinate	1,09	0,28 (n.s.)
Descrizione figura n° sequenze autocorrette	2,08	0,05 (n.s.)
Descrizione figura n° errori fonologici	-0,84	0,41 (n.s.)
Descrizione figura n° errori semanrico-lessicali	1,51	0,14 (n.s.)

7.5. Analisi statistica

Dall'analisi statistica effettuata emergono differenze sostanziali, tra soggetti MCI e gruppo di controllo, in molteplici prestazioni (in quanto $p < 0,05$).

I pazienti con MCI mostrano una maggiore difficoltà nella prova di *denominazione*, precisamente, nel subtest di *denominazione di parole viventi* e in quello di *denominazione di parole totali* (unione di termini viventi e non viventi).

Una differenza sostanziale emerge anche dalla prova di *comprensione di singole parole*, nel dettaglio, *parole non viventi* e *parole totali* (unione di termini viventi e non viventi).

È risultata difficoltosa, per i soggetti MCI, anche la prova di *ripetizione di frasi*, comprendendo sia il subtest di *ripetizione di frasi non prevedibili* sia quello di *frasi totali* (unione di frasi prevedibili e non prevedibili).

Risulta coinvolta anche la prova di *lettura*, sia *di parole* che *di parole totali* (unione di parole e non parole).

La prova di *scrittura* è quella che ha evidenziato maggiori differenze tra i due gruppi: risultano intaccati i subtest di *individuazione delle unità informative*, del *numero totale di parole scritte* e di *produzione scritta di strutture sintattiche corrette*. Maggiori sono anche gli *errori ortografici* compiuti dai pazienti MCI rispetto al gruppo di controllo.
Per concludere, dall'ultima prova di *descrizione di figura*, emerge una differenza sostanziale nell'abilità di *individuazione delle unità informative*, così come è accaduto anche nella prova di scrittura precedente.

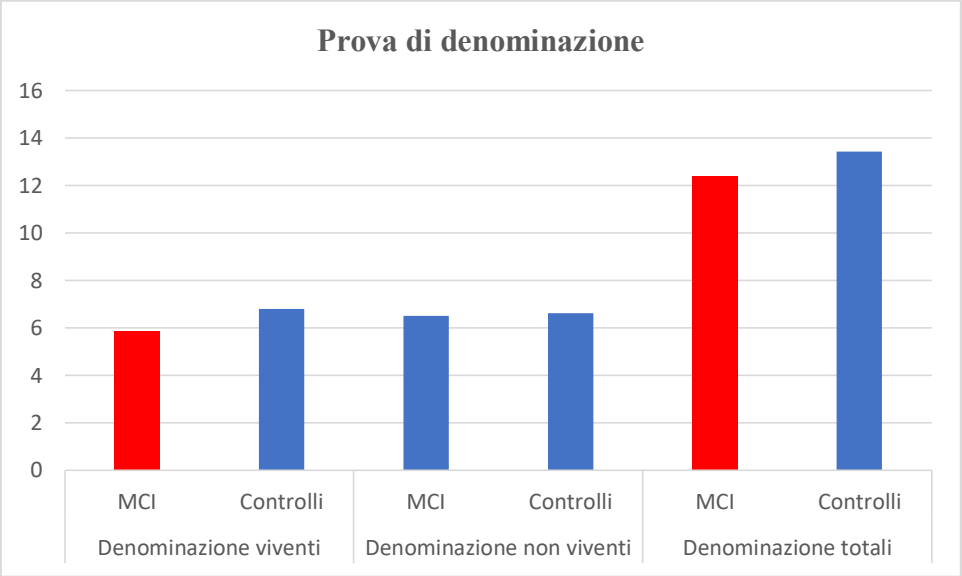
7.6. Analisi qualitativa

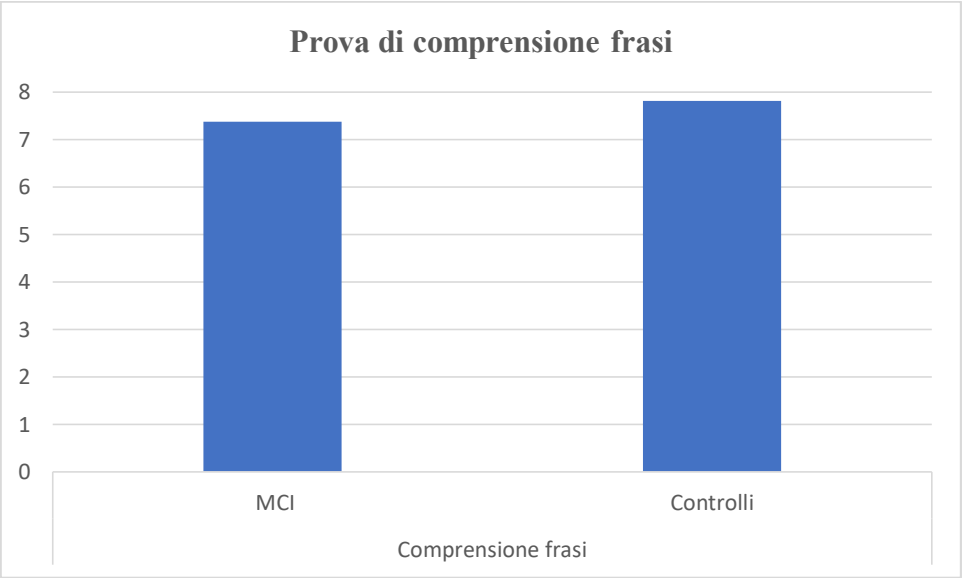
L'obiettivo dello studio è quello di evidenziare le differenze significative tra le performance dei soggetti MCI e quelle del gruppo di controllo nelle prove della batteria SAND. Dalla somministrazione delle prove però, sono emersi ulteriori dati interessanti dal punto di vista qualitativo: ossia la tipologia di errori effettuati dal gruppo MCI nelle prove dove si sono mostrati meno performanti rispetto ai soggetti sani. Di seguito sono riportati alcuni esempi.
Nella prova di *denominazione di parole viventi*, sono emersi per lo più errori semantici ("*Falco*" invece di "*Pipistrello*") ed omissioni di parola.
Nella prova di *comprensione di singole parole non viventi*, è ricorrente l'errore con l'etichetta lessicale "*Telescopio*", in quanto spesso i pazienti MCI hanno indicato la figura rappresentante il "*Microscopio*".
La prova di *ripetizione di frasi*, soprattutto quelle *non prevedibili*, è risultata difficoltosa e caratterizzata spesso da omissioni, ad esempio: "*La bambina vede una farfalla sull'albero*" invece della frase target "*La bambina, che era sul prato, vide una farfalla posarsi su un albero*".
Dalla prova di *lettura di parole* emergono errori legati soprattutto all'accento ("*Tràfila*" invece di "*Trafìla*") oppure errori fonologici ("*Scibille*" invece di "*Scibile*").
La prova di *scrittura* dei pazienti MCI è caratterizzata spesso da errori morfosintattici, in quanto le frasi sono generalmente prive di articoli determinativi e/o indeterminativi ("*Lavare denti*" invece di "*Lavare i denti*" oppure "*Metto dentifricio*" invece di "*Metto il dentifricio*"), e questa tipologia di errori ha portato anche ad una difficoltà nella formulazione corretta delle strutture sintattiche. Vi sono anche errori ortografici come le sostituzioni ("*Dentifrivio*" invece di "*Dentifricio*").

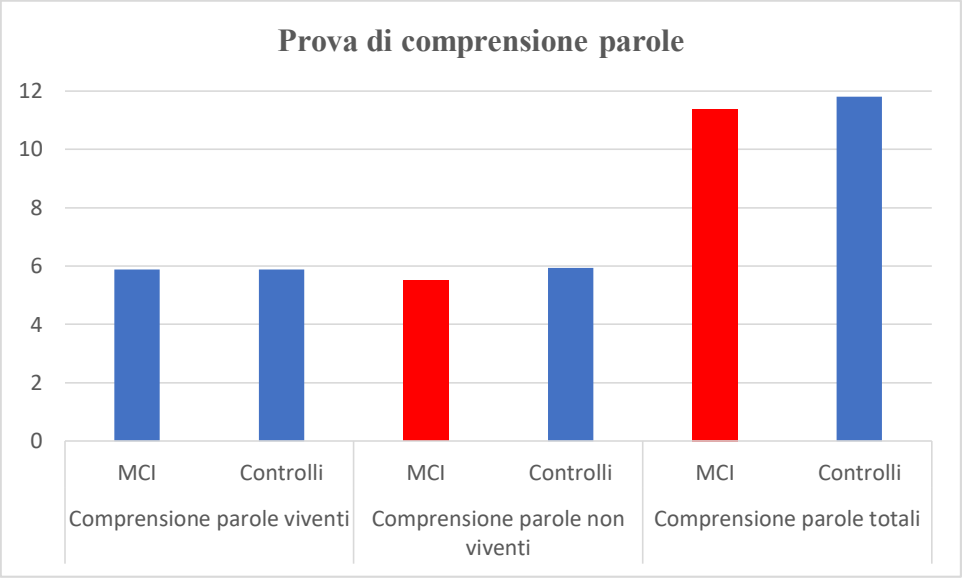
Nella prova di *descrizione di figura*, è emersa una difficoltà nell'individuare le unità informative dell'immagine, sia perché spesso sono state omesse, sia perché sono state confuse con altre etichette lessicali appartenenti alla medesima categoria semantica ("*Gatto*" invece di "*Cane*" oppure "*Colomba*" invece di "*Gabbiano*").

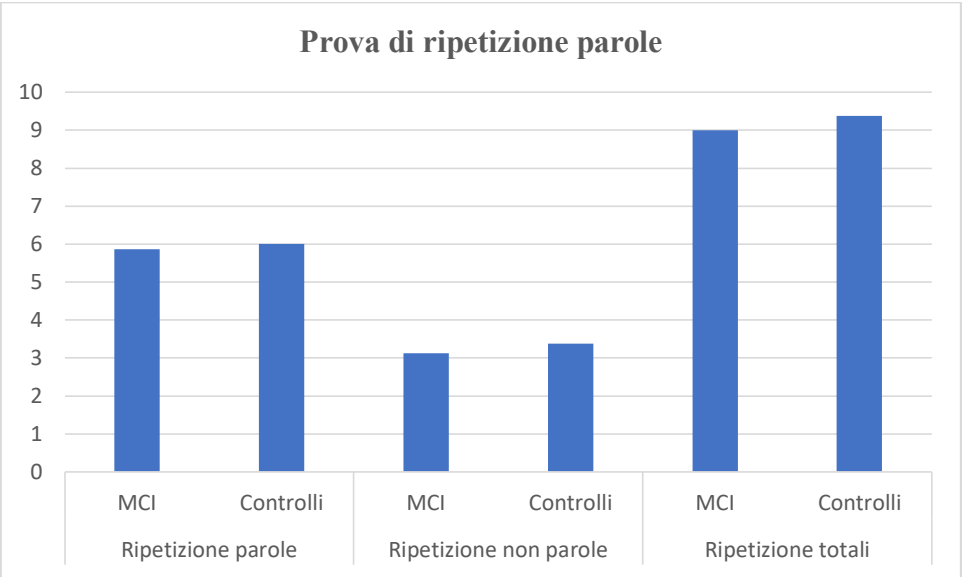
Rappresentazione grafica

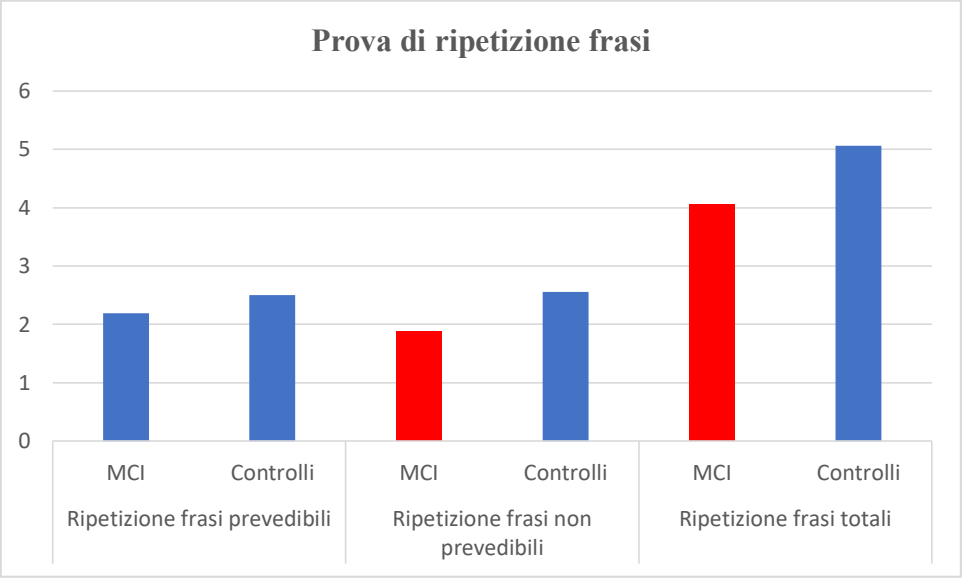
Legenda:
Blu: medie degli MCI senza differenze significative rispetto ai Controlli e medie dei Controlli.
Rosso: medie degli MCI con differenze significative rispetto ai Controlli.

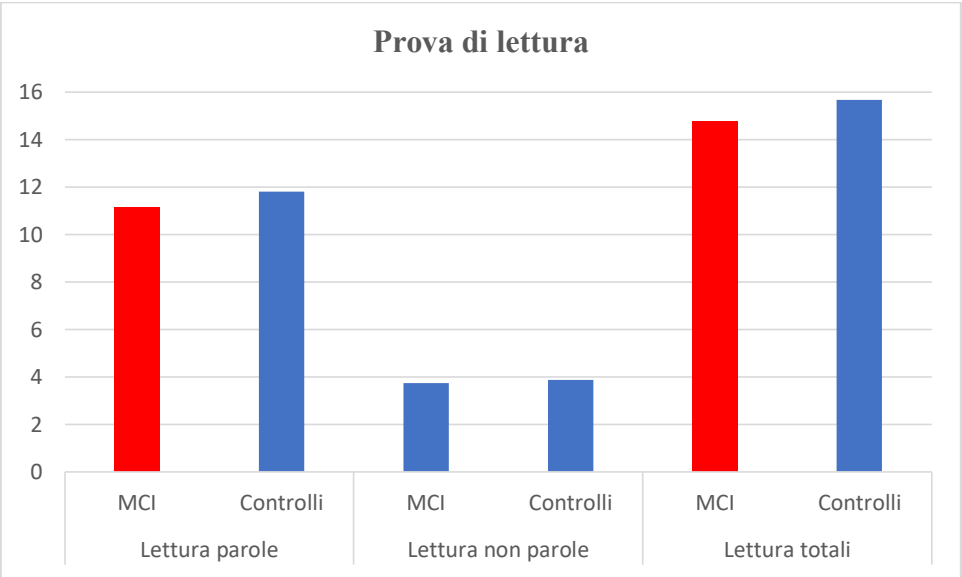


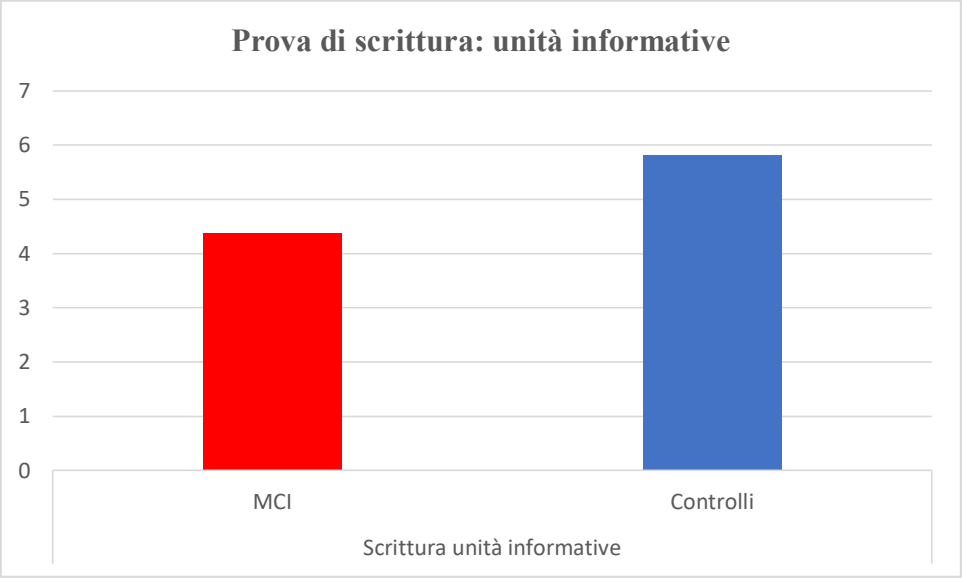


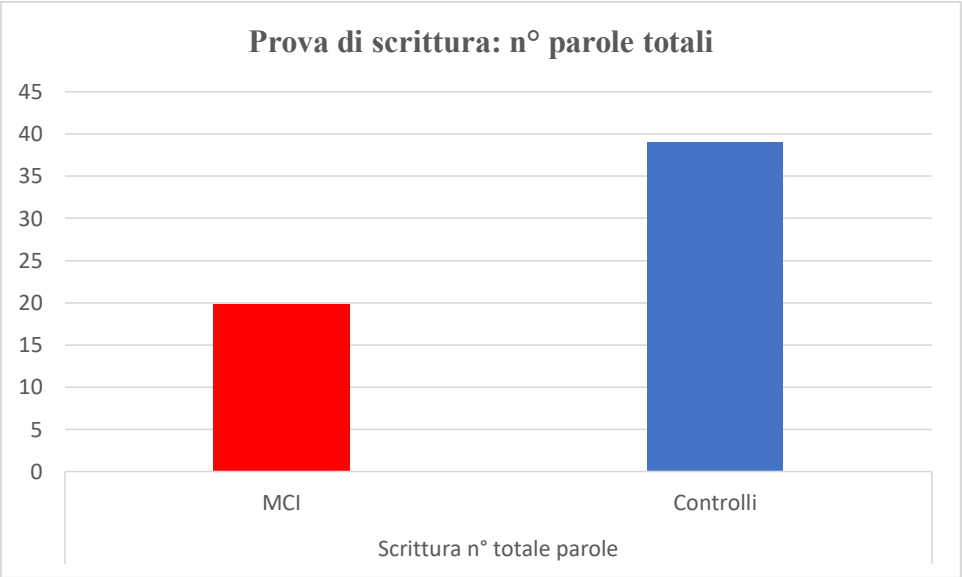

Prova di comprensione parole
12
10
8
6
4
2
0
MCI
Controlli
MCI
Controlli
MCI
Controlli
Comprensione parole viventi
Comprensione parole non viventi
Comprensione parole totali

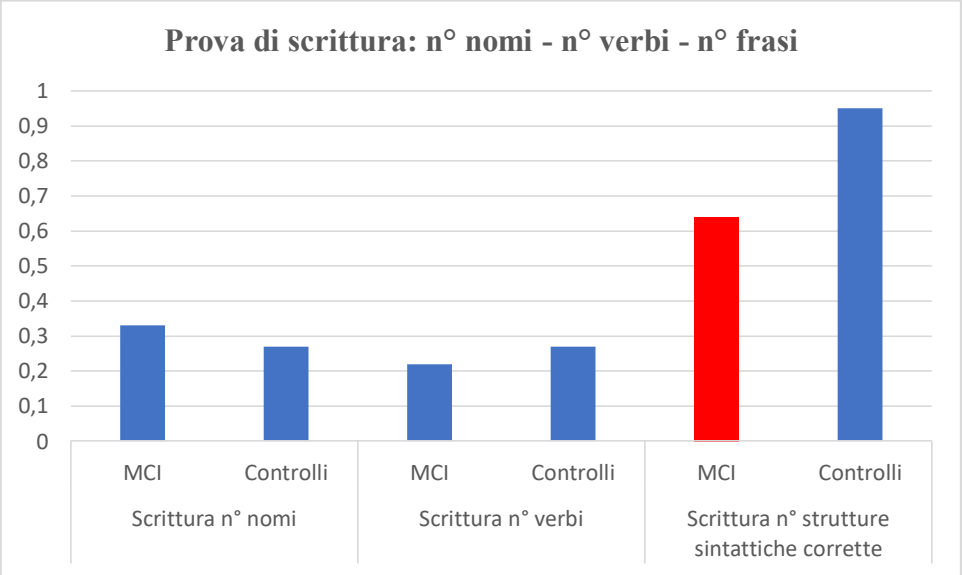

Prova di ripetizione parole
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
MCI
Controlli
MCI
Controlli
MCI
Controlli
Ripetizione parole
Ripetizione non parole
Ripetizione totali

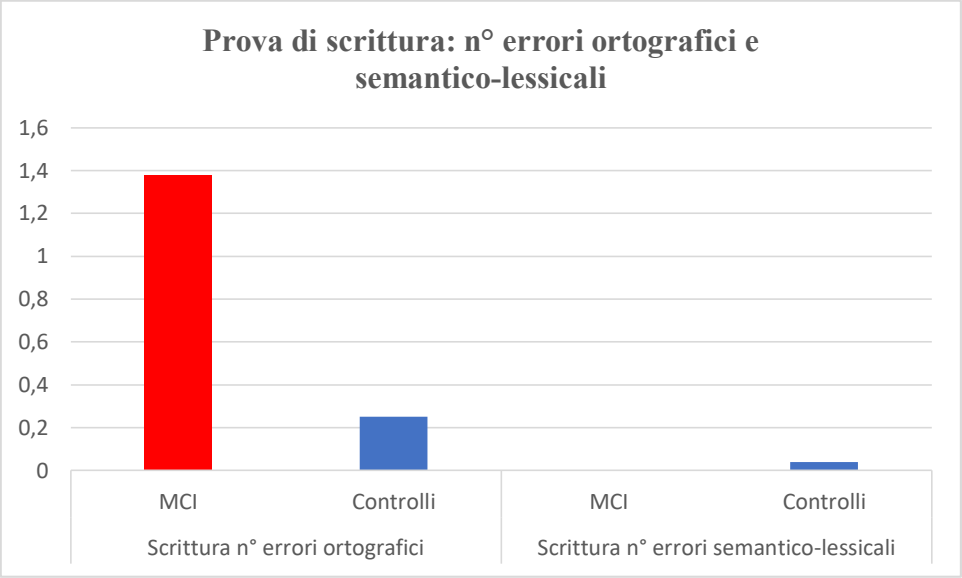

Prova di ripetizione frasi
6
5
4
3
2
1
0
MCI
Controlli
MCI
Controlli
MCI
Controlli
Ripetizione frasi prevedibili
Ripetizione frasi non prevedibili
Ripetizione frasi totali

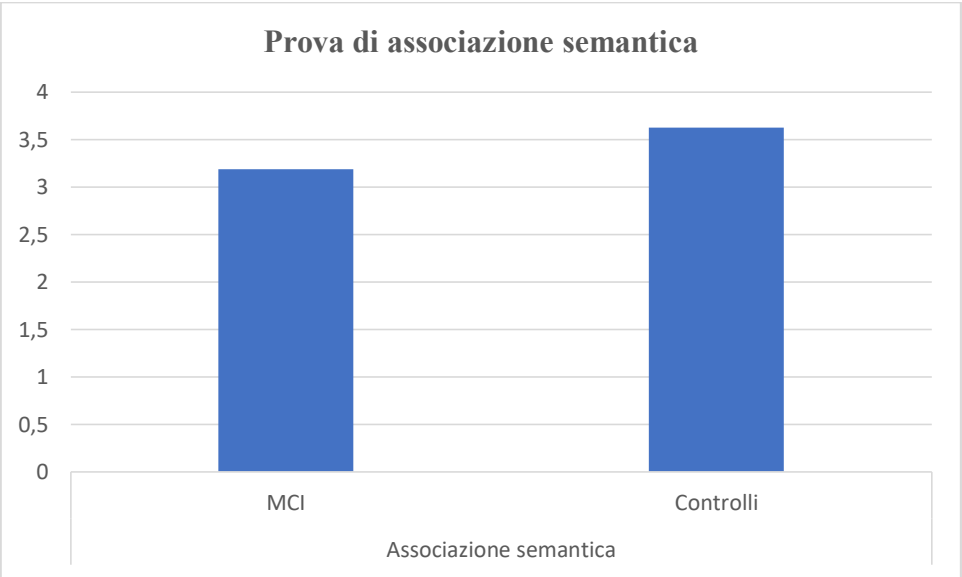

Prova di lettura
16
14
12
10
8
6
4
2
0
MCI
Controlli
MCI
Controlli
MCI
Controlli
Lettura parole
Lettura non parole
Lettura totali

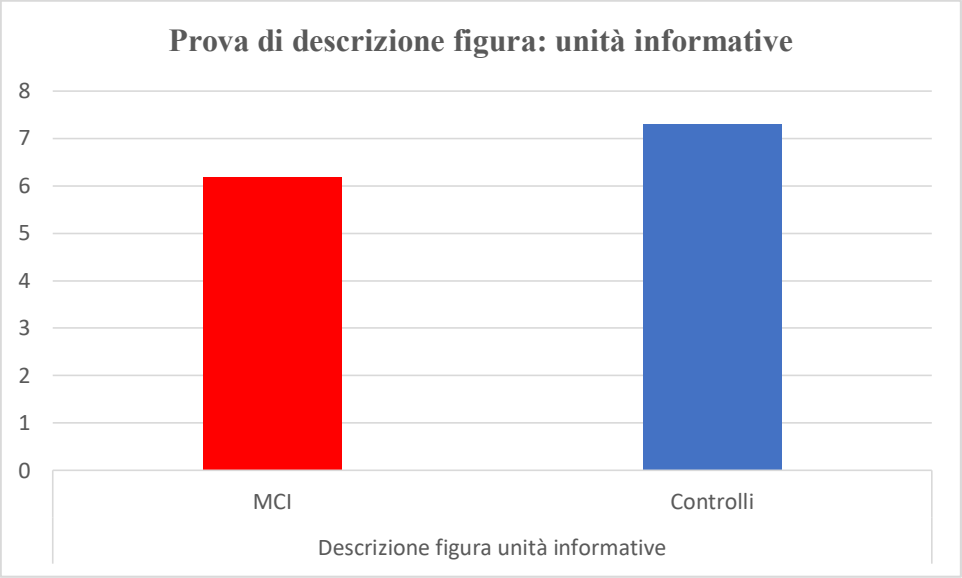

Prova di scrittura: unità informative
7
6
5
4
3
2
1
0
MCI
Controlli
Scrittura unità informative

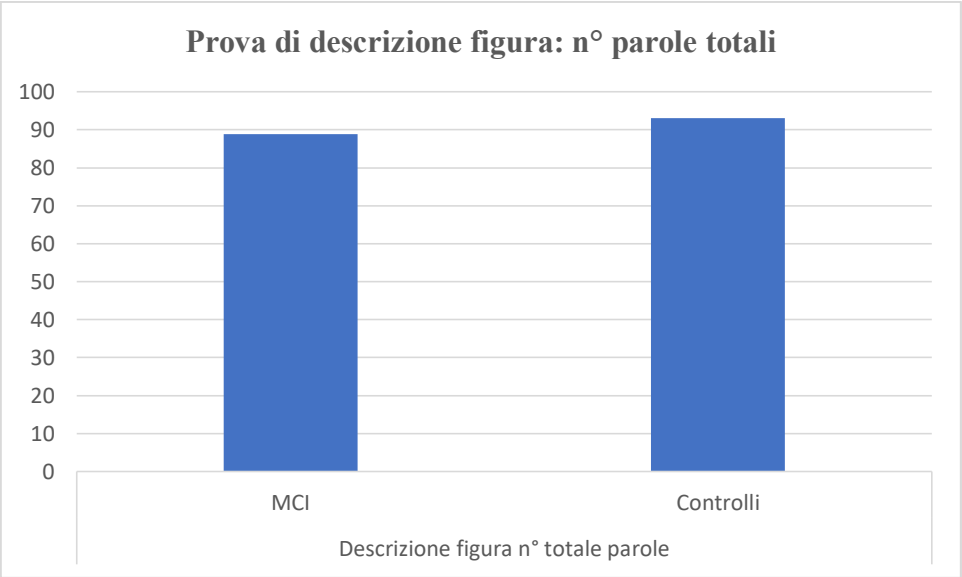

Prova di scrittura: n° parole totali
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
MCI
Controlli
Scrittura n° totale parole

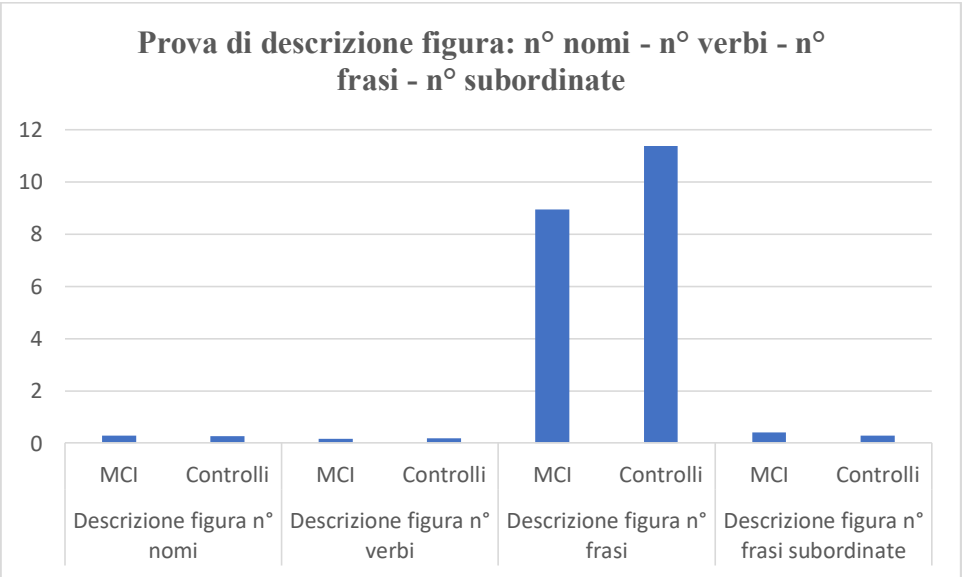

Prova di scrittura: n° nomi - n° verbi - n° frasi
1
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
MCI
Controlli
MCI
Controlli
MCI
Controlli
Scrittura n° nomi
Scrittura n° verbi
Scrittura n° strutture sintattiche corrette

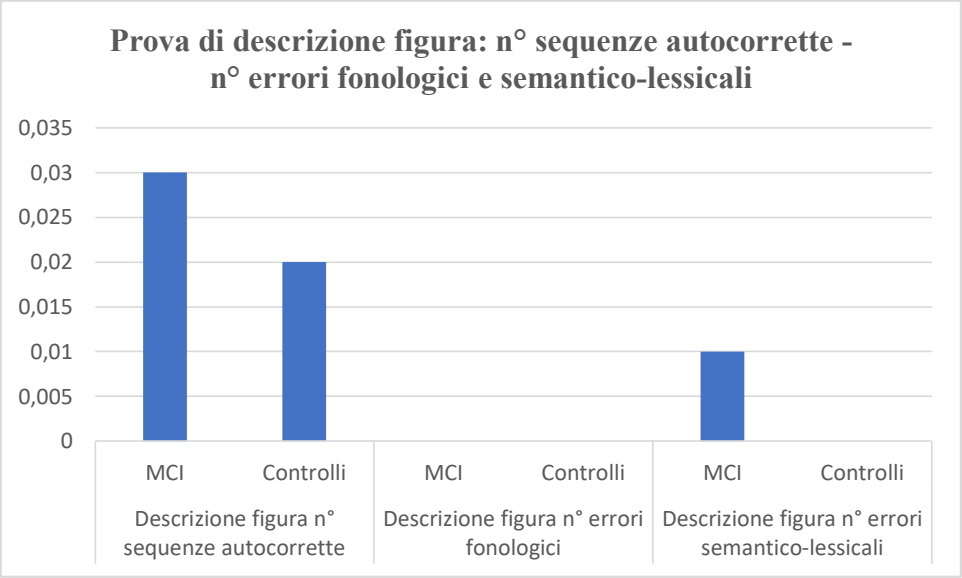

Prova di scrittura: n° errori ortografici e semantico-lessicali
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
MCI
Controlli
MCI
Controlli
Scrittura n° errori ortografici
Scrittura n° errori semantico-lessicali


Prova di associazione semantica
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
MCI
Controlli
Associazione semantica


Prova di descrizione figura: unità informative
8
7
6
5
4
3
2
1
0
MCI
Controlli
Descrizione figura unità informative


Prova di descrizione figura: n° parole totali
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
MCI
Controlli
Descrizione figura n° totale parole


Prova di descrizione figura: n° nomi - n° verbi - n° frasi - n° subordinate
12
10
8
6
4
2
0
MCI
Controlli
MCI
Controlli
MCI
Controlli
MCI
Controlli
Descrizione figura n° nomi
Descrizione figura n° verbi
Descrizione figura n° frasi
Descrizione figura n° frasi subordinate



In questa sezione (Rappresentazione grafica), è stato realizzato un grafico per ogni prova, con all'interno i relativi subtest, ad eccezione delle prove di scrittura e di descrizione di figura. In queste ultime prove infatti, i subtest sono stati suddivisi in più grafici. Si è compiuta questa scelta per garantire una maggior chiarezza di lettura dell'istogramma, in quanto, il numero dei subtest in queste due prove è maggiore, rispetto alle altre prove che compongono il SAND, e gli assi verticali richiedevano valori profondamente differenti tra le medie dei vari subtest per poter essere uniti in un medesimo grafico.

8. Discussione e conclusioni

L'MCI è una sindrome neurologica caratterizzata da un disturbo cognitivo lieve, ovvero dall'alterazione di una singola funzione cognitiva in assenza di compromissione dell'autonomia nelle attività di vita quotidiana.

La diagnosi di MCI è complessa e viene formulata basandosi su criteri molteplici. Dal punto di vista cognitivo le prestazioni di questi soggetti, relativamente ad un singolo dominio (o più domini compromessi in maniera sfumata) sono inferiori rispetto ai valori di riferimento della popolazione avente le stesse variabili demografiche.
In secondo luogo, è indispensabile che le abilità funzionali devono essere sostanzialmente integre o, al massimo, minimamente compromesse. Il problema cognitivo deve risultare dall'anamnesi dettagliata con il paziente ed il caregiver e deve essere associato a prestazioni deficitarie oggettivabili in compiti cognitivi e/o all'evidenza di declino nel tempo ai test neuropsicologici. Il processo diagnostico ha infatti inizio nel momento in cui il paziente, o qualsiasi altra persona a lui vicina, esprime preoccupazione relativamente al suo stato cognitivo.
Una volta che il clinico, basandosi sull'anamnesi e sull'esame neurocognitivo, ha stabilito che il soggetto non rientra nella diagnosi di demenza, ma allo stesso tempo non ha prestazioni normali, valuterà oggettivamente le funzioni cognitive. La presentazione clinica del MCI può essere variabile, in base al numero e al tipo delle funzioni neuropsicologiche deficitarie. Per definire il sottotipo specifico di MCI è necessario un esame cognitivo dettagliato, utilizzando una batteria di test neuropsicologici, sebbene allo stato attuale non vi siano ancora specifici strumenti unanimemente accettati, motivo per il quale si è deciso di condurre questo studio.
Un ulteriore aspetto che ha motivato questo lavoro di tesi, è la mancanza dei biomarkers per il MCI. Attualmente infatti, i marcatori biologici possono esser utilizzati principalmente a scopo di ricerca e, in casi particolari, allo scopo di identificare, insieme ad altri mezzi, soggetti a rischio di evolvere in AD. I risultati ottenuti da un esiguo numero di studi applicati ad un campione clinico selezionato non possono ancora essere estesi alla popolazione generale.

In merito a questa carenza nell'ambito dei biomarkers per l'individuazione del MCI, questo studio ha il merito di enfatizzare l'importanza di un adeguato esame neuropsicologico, in quanto, potenzialmente, può rivelarsi un ottimo ausilio nella diagnosi dei soggetti con MCI, al fine di discriminarli dai soggetti sani. È necessario quindi validare scale neuropsicologiche e strumenti di screening al fine di valutare il MCI e individuare situazioni di demenza pre-clinica.
Il presente lavoro si è focalizzato su una funzione cognitiva in particolare: il *linguaggio*. Riguardo le demenze infatti, la maggior parte della ricerca si è spesso incentrata sul monitoraggio della memoria e delle funzioni esecutive, ma, ad oggi, anche la valutazione del linguaggio, si è mostrata sensibile ai primi cambiamenti cognitivi nei soggetti con MCI. Si è visto infatti, come questa forma di pre-demenza, non è sempre connotata da un deficit mnesico, ma può colpire anche altri domini cognitivi, tra i quali appunto il linguaggio.

In questo studio, l'analisi linguistica è stata effettuata con l'applicazione di una specifica batteria di screening standardizzata: *SAND (Screening for Aphasia in Neuro-Degeneration)*, che si è dimostrata un ottimo strumento specifico da poter inserire nell'esame neuropsicologico al fine di diagnosticare l'MCI. Questa batteria di screening infatti, si è mostrata in grado di rilevare differenze significative tra varie prestazioni dei soggetti con MCI rispetto a quelle dei soggetti sani, rispettivamente con performance peggiori per i primi rispetto al gruppo di controllo. Tali risultati hanno reso questo studio valido ed interessante, anche per approfondimenti futuri.
Analizzando nel dettaglio i risultati, si nota che le differenze sono emerse nelle performance legate alla prova di denominazione, nel subtest di denominazione di parole riguardanti item "viventi" e in quello di denominazione di parole totali.
Anche la prova di comprensione di singole parole, "non viventi" e totali, si è dimostrata un ottimo indice distintivo tra MCI e gruppo di controllo.
È risultata più difficoltosa per i soggetti MCI anche la prova di ripetizione di frasi, comprendendo sia il subtest di ripetizione di frasi non prevedibili sia quello di frasi totali. Un'ulteriore differenza emerge anche dalla prova di lettura, sia quella di parole che di parole totali.

La prova di scrittura presenta differenze significative tra i due gruppi in molteplici subtest: individuazione delle unità informative, numero totale di parole scritte, produzione scritta di strutture sintattiche corrette e numero di errori ortografici.
Infine, anche dalla prova di descrizione di figura, emerge un deficit maggiore da parte dei soggetti MCI rispetto a quelli sani nell'abilità di individuazione delle unità informative.
Da questi risultati, dunque, si può concludere che la batteria SAND, oggetto di questo studio, ha un valore importante come strumento di valutazione, in grado di discriminare le competenze linguistiche di un paziente con MCI rispetto a quelle di un soggetto normale.

I risultati emersi dalla presente indagine hanno un valore rilevante. In primis, dal punto di vista valutativo, ribadisce l'importanza di un'adeguata selezione di strumenti specifici per un esame neuropsicologico completo, a fronte della scarsità di informazioni associate ai biomarkers per la diagnosi di MCI. Inoltre, è interessante l'attenzione che questo lavoro di tesi rivolge al futuro: ad oggi infatti, molteplici revisioni, hanno dimostrato come la riabilitazione cognitiva rivolta ai soggetti con MCI, possa condurre verso ottimi risultati, ampliando la possibilità di potenziamento della cognizione e della funzionalità quotidiana.

9. Bibliografia

Albert M. S., DeKoskyb S. T., Dicksond D., Duboise B., Feldmanf H. H., Foxg N. C., Gamsth A., Holtzmani D. M., Jagustk W. J., Petersen R. C., Snyderm P. J., Carrillo M. C., Thieso B. et Phelpsp C. H. (May 2011); *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*; 7(3): 270 –279.

Ahmed S., De Jager C. A., Haigh A. M. et Garrard P. (2012a); *Logopenic aphasia in Alzheimer's disease: clinical variant or clinical feature?*; J Neurol Neurosurg Psychiatry, 83(11), 1056–1062. 10.1136/jnnp-2012-302798 [PubMed: 22842206].

Ahmed S., De Jager C. A., Haigh A. M. et Garrard P. (2013a); *Semantic processing in connected speech at a uniformly early stage of autopsy-confirmed Alzheimer's disease*; Neuropsychology, 27(1), 79–85. 10.1037/a0031288 [PubMed: 23356598].

America Psychiatric Association. (2013); *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (*DSM–5*).

Baker L. D. et al. (2010); *Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial*; Arch Neurol; 67: 71-9.

Barbeau E. J., Didic M., Joubert S., Guedj E., Koric L., Felician O., Ranjeva J. P., Cozzone P., Ceccaldi M. (2012); *Extent and neural basis of semantic memory impairment in mild cognitive impairment*; J Alzheimers Dis.; 28:823–837 [PubMed: 22112550].

Bayles K. A., Tomoeda C. K., Kaszniak A. W., Stern L. Z. et Eagans K. K. (1985); *Verbal perseveration of dementia patients*; Brain Lang, 25(1), 102–116 [PubMed: 3161580].

Boon L. T. et Gorno-Tempini M. L. (April 2019); *Primary progressive aphasia: a model for neurodegenerative disease*; Curr Opin Neurol.; 32(2): 255-265. doi:10.1097/WCO.0000000000000673.

Bott N. T., Radke A., Stephens M. L. et Kramer J. H. (2014); *Frontotemporal dementia: diagnosis, deficits and management*; Neurodegener Dis Manag.; 4(6): 439–454. doi:10.2217/nmt.14.34.

Bradley et al. (2003); *Neurology in Clinical Practice*, 6th edition, Ch. 66; p.1534-1537.

Brugnolo A. et al. (2016); *An updated Italian normative dataset for the Stroop color word test (SCWT)*; Neurol. Sci.; 37(3):365-372.

Brun A. (1987); *Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type*; I. Neuropathology. Arch Gerontol Geriatr.; 6:193-208.

Brunnstrom H., Gustafson L., Passant U. et al. (2009); *Prevalence of dementia subtypes: a 30-year retrospective survey of neuropathological reports*; Arch Gerontol Geriatr.; 49(1):146–149.

Caltagirone C. et al. (1979); *Validity of some neuropsychological tests in the assessment of mental deterioration;* Acta Psychiatrica Scandinavica; 60:50-56.

Catricalà E., Gobbi E., Battista P., Miozzo A., Polito C. et al. (2017); *SAND: a Screening for Aphasia in NeuroDegeneration. Development and normative data*; Neurol Sci.; doi 10.1007/s10072-017-3001-y.

Chapman S. B., Ulatowska H. K., King K., Johnson J. K. et McIntire D. D. (1995); *Discourse in early Alzheimer's disease versus normal advanced aging*; American Journal of Speech-Language Pathology, 4(4), 124–129.

Coyle-Gilchrist I. T., Dick K. M., Patterson K., Vazquez Rodriquez P., Wehmann E., Wilcox A., Rowe J. B. (2016); *Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes*; Neurology; 86(18):1736–1743. doi: 10.1212/WNL.0000000000002638.

Couto B., Manes F., Montanes P. et al. (2013); *Structural neuroimaging of social cognition in progressive non-fluent aphasia and behavioral variant of frontotemporal dementia*; Front Hum Neurosci.; 7:467.

Cuetos F., Arango-Lasprilla J. C., Uribe C., Valencia C. et Lopera F. (2007); *Linguistic changes in verbal expression: a preclinical marker of Alzheimer's disease*; J Int Neuropsychol Soc, 13(3), 433–439. 10.1017/S1355617707070609 [PubMed: 17445292]

Cummings J. L. et al. (1994); *The Neuropsychiatric Inventory; Comprehensive assessment of psychopatology in dementia*; Neurology; 44:2308-2314.

De Renzi E., Faglioni P. (1996); *L'aprassia*; in Denes G. e Pizzamiglio L., Manuale di Neuropsicologia; Zanichelli; Bologna.

Della Sala S., Laiacona M. et al. (1995); *Poppelreuter-Ghent's Overlapping Figures Test: its sensitivity to age, and its clinical use*; Arch Clin Neuropsychol; 10(6):511-534.

Eshkoor S. A., Hamid T. A., Mun C. Y. et Chee Kyun Ng. (April 2015); *Mild cognitive impairment and its management in older people*; Clinical Intervention in Aging; 687-693.

Faber-Langendoen K., Morris J. C., Knesevich J. W., La Barge E., Miller J. P., Berg L. (1988); *Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type*; Ann Neurol.; 23:365–370. [PubMed: 3382172].

Federazione Alzheimer Italia; Alzheimer's Disease International; Rapporto Mondiale Alzheimer (2019): *L'atteggiamento verso la demenza*.

Fleming Outeiro T., Koss D. J., Erskine D., Walker L., Kurzawa-Akanbi M., Burn D., Donaghy P., Morris C., Taylor J. P., Thomas A., Attems J. et McKeith I. (2019); *Dementia with Lewy bodies: an update and outlook*; Outeiro et al. Molecular Neurodegeneration; 14:5. doi.org/10.1186/s13024-019-0306-8.

Folstein M. F. et al. (1975); *Mini Mental State: A preclinical method for grading the cognitive state of patients for clinician*; J Psychiat Res; 12:189-198.

Geda Y. E., MD, MSc, Roberts R. O., MB ChB, MS, Knopman D. S., MD, Christianson T. J. H., BSc, V., Pankratz V. S., PhD, Ivnik R. J., PhD, Boeve B. F., MD, Tangalos E. G., MD, Petersen R. C., MD, PhD et Rocca W. A., MD, MPH. (January 2010); *Physical Exercise and Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Study*; Arch Neurol.; 67(1): 80–86.

Giau V. V, Bagyinszky E.et Soo S. A. (2019); *Potential Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment*; International Journal of Molecular Sciences.

Gorno-Tempini M. L., Dronkers N. F., Rankin K. P. et al. (2004); *Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia*; Ann Neurol.; 55(3):335–346.

Gorno-Tempini M. L., Hillis A. E., Weintraub S. et al. (2011); *Classification of primary progressive aphasia and its variants*; Neurology; 76(11):1006–1014.

Grossman M. (2012); *The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia*; Lancet Neurol.;11(6):545–555.

Grossman M., Mickanin J., Onishi K. et al. (1996); *Progressive nonfluent aphasia: language, cognitive, and PET measures contrasted with probable Alzheimer's disease*; J Cogn Neurosci; 8:135–154.

Hamer M. et Chida Y. (January 2009); *Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence*; Psycological Medicine, Volume 39, Issue01; 3 – 11.

Hier D. B., Hagenlocker K. et Shindler A. G. (1985); *Language disintegration in dementia: effects of etiology and severity.* Brain Lang, 25(1), 117–133 [PubMed: 2411334].

Hodges J. R., Patterson K., Oxbury S. et al. (1992); *Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy*; Brain; 115(Pt 6):1783–1806.

Hodges J. R., Davies R., Xuereb J., Kril J., Halliday G. (2003); *Survival in frontotemporal dementia*; Neurology; 61(3):349–354.

Hogan D. B., Jette N., Fiest K. M., Roberts J. I., Pearson D., Smith E. E., Maxwell C. J. (2016); *The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review*; Can J Neurol Sci.; 43(Suppl 1):S96–S109. doi: 10.1017/cjn.2016.25.

Howard D. et Patterson K. (1992); *Pyramids and Palm Trees: A Test of Semantic Access form Pictures and Words*; Bury St Edmonds; Thames Valley Publ Co.

Ichimi N., Hashimoto M., Matsushita M., Yano H., Yatabe Y. et Ikeda M. (2013); *The relationship between primary progressive aphasia and neurodegenerative dementia*; East AsianArch; Psychiatry 23, 120–125.

Johnson J. K., Diehl J., Mendez M. F. et al. (2005); *Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients*; Arch Neurol.; 62(6):925-930.

Katz S. et al. (1963); *Studies of illness in the aged. The index of ADL; A standardized measure of biological and psychosocial function*; Journal of the American Medical Association; 185(12):914-919.

Kemper, S., Thompson M. et Marquis, J. (2001); *Longitudinal change in language production: Effects of aging and dementia on grammatical complexity and propositional content*; Psychology and Aging, 16, 600-614.

Knibb J. A., Woollams A.M., Hodges J. R. et al. (2009); *Making sense of progressive non-fluent aphasia: an analysis of conversational speech*; Brain;132(Pt 10):2734–2746.

Knopman D. S., Roberts R. O. (2011); *Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population*; J Mol Neurosci.; 45(3):330-335. doi: 10.1007/s12031-011-9538-y.

Laiacona M., Capitani E. et al. (1993); *Dissociazioni semantiche intercategoriali: descrizione di una batteria standardizzata e dati normativi*; Archivio di psicologia neurologia e pschiatria; LIV (2); pp.209-248.

Lane C. A., Hardy J. et Schott J. M. (2018); *Alzheimer's disease*; European Journal of Neurology; 25: 59–70.

Lira J. O., Minett T. S. C., Bertolucci P. H. F. et Ortiz K. Z. (2014); *Analysis of word number and content in discourse of patients with mild to moderate Alzheimer's disease*. Dementia & Neuropsychologia, 8(3), 260–265 [PubMed: 29213912].

Loeb C., Favale E. (2003); Neurologia di Fazio Loeb; Società Editrice Universo; Cap. 24; *Le demenze* di Loeb C. et Tabaton M.

Luzzi S. et al. (2011); *Non-verbal memory measured by Rey Osterrieth Complex Figure B: normative data*; Neurological Sciences; 32(6):1081-9.

McKeith I. G., Boeve B. F., Dickson D. W. et al. (2017); *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium*; Neurology; 89:88–100.

McKhanna G. M., Knopmanc D. S., Chertkowd H. et al. (May 2011); *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*; 7(3): 263–269.

McNamara P., Obler L. K., Au R., Durso R. et Albert M. L. (1992); *Speech monitoring skills in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and normal aging*; Brain Lang, 42(1), 38–51 [PubMed: 1547468].

Mesulam M. M. (1987); *Primary progressive aphasia–differentiation from Alzheimer's disease*; Ann Neurol; 22:533–534.

Mesulam M. M. (2001); *Primary progressive aphasia*; Ann. Neurol. 49, 425–432.

Mesulam M. M., Wieneke C., Thompson C. et al. (2012); *Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages*; Brain; 135 (Pt 5):1537–1553.

Mesulam M. M. (2013); *Primary progressive aphasia and the language network*; The Houston Merritt Lecture; Neurology 81, 456–462.

Mesulam M. M., Weintraub S., Rogalski E. J. et al. (2014); *Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia*; Brain; 137 (Pt 4):1176–1192.

Mioshi E., Kipps C. M., Dawson K. et al. (2007); *Activities of daily living in frontotemporal dementia and Alzheimer disease*; Neurology; 68(24):2077–2084.

Mueller K. D. et al. (October 2016); *Connected Language in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer's Disease*; J Alzheimers Dis.; 54(4): 1539–1550. doi:10.3233/JAD-160252.

Mueller K. D. et al. (2017); *Declines in Connected Language Are Associated with Very Early Mild Cognitive Impairment: Results from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention*; Front Aging Neurosci.; 9: 437. doi: 10.3389/fnagi.2017.00437.

Mueller K. D., Ph.D., Hermann B., Mecollari J. et Turkstra L. S. (November 2018); *Connected Speech and Language in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Review of Picture Description Tasks*; J Clin Exp Neuropsychol; 40(9): 917-939. doi:10.1080/13803395.2018.1446513.

Murray L. L. (2010); *Distinguishing clinical depression from early Alzheimer's disease in elderly people: Can narrative analysis help?;* Aphasiology, 24(6–8), 928–939.

Nicholas M., Obler L. K., Albert M. L. et Helm-Estabrooks N. (1985); *Empty speech in Alzheimer's disease and fluent aphasia*; J Speech Hear Res, 28(3), 405–410 [PubMed: 4046581].

O'connor C., Ahmed S. et Mioshi E. (2014); *Functional disability in primary progressive aphasia*; Aphasiology; 28:8–9. 1131–1149.

Olney N. T., MD, Spina S., MD, PhD et Miller B. L., MD (May 2017); *Frontotemporal Dementia*; Neurol Clin.; 35(2): 339–374. doi:10.1016/j.ncl.2017.01.008.

Onyike C. U. et Diehl-Schmid J. (2013); *The epidemiology of frontotemporal dementia*; Int Rev Psychiatry; 25(2):130–137. doi: 10.3109/09540261.2013.776523.

Pasquier F. et Petit H. (1997); *Frontotemporal dementia: its rediscovery*; Eur Neurol.; 38(1):1–6.

Perry R. J., Graham A., Williams G. et al. (2006); *Patterns of frontal lobe atrophy in frontotemporal dementia: a volumetric MRI study*; Dement Geriatr Cogn Disord.; 22(4):278–287.

Perry R. J. et Hodges J. R. (2000); *Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease*; Neurology.; 54(12):2277–2284.

Petersen R. C., PhD, MD Continuum (Minneap Minn) (April 2016); *Mild Cognitive Impairment*; 22(2): 404 – 418.

Piccirilli M., Piccini G. L., D'Alessandro P. et al. (1989); *Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease: prognostic value for dementia*; European Neurology; 29:71-78.

Rabinovici G. D., Miller B. L. (2010); *Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management*; CNS Drugs; 24(5):375–398.

Rahul D. R. et Ponniah J. (2019); *Language impariment in primary progressive aphasia and other neurodegenerative diseases*; National Institute of Technology, Tiruchirappalli 620 015, India; Journal of Genetics; 98:95; https://doi.org/10.1007/s12041-019-1139-5.

Rankin K. P., Baldwin E., Pace-Savitsky C. et al. (2005); *Self-awareness and personality change in dementia*; J Neurol Neurosurg Psychiatry; 76(5):632–639.

Rascovsky K., Hodges J. R., Knopman D. et al. (2011); *Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia*; Brain; 134(Pt 9):2456-2477.

Rascovsky K., Salmon D. P., Lipton A. M. et al. (2005); *Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease*; Neurology; 65(3):397–403.

Ratnavalli E., Brayne C., Dawson K. et al. (2002); *The prevalence of frontotemporal dementia*; Neurology; 58(11):1615–1621.

Raven J. C. (1965); *Advanced Progressive Matrices: Sets I and II: Plan and use of the scale with a report of the experimental work carried out by G. A. Foulds and A. R. Forbes*; London: H. K. Lewis.

Ripich D. N., Fritsch T., Ziol E. et Durand E. (2000); *Compensatory strategies in picture description across severity levels in Alzheimer's disease: A longitudinal study*. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 15(4), 217–228.

Rohrer J. D., Sauter D., Scott S. et al. (2012); *Receptive prosody in nonfluent primary progressive aphasias*; Cortex.; 48(3):308–316.

Rosen H. J., Narvaez J. M., Hallam B. et al. (2004); *Neuropsychological and functional measures of severity in Alzheimer disease, frontotemporal dementia, and semantic dementia*; Alzheimer Dis Assoc Disord.; 18(4):202–207.

Rosen H. J., Allison S. C., Schauer G. F. et al. (2005); *Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia*.; Brain; 128 (Pt 11):2612–2625.

Ruan Q., D'Onofrio G., Sancarlo D., Bao Z., Greco A. et Yu Z. (2016); *Potential neuroimaging biomarkers of pathologic brain changes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: a systematic review*; BMC Geriatrics; 16:104.

Sajjadi S. A., Patterson K., Tomek M. et Nestor P. J. (2012); *Abnormalities of connected speech in semantic dementia vs Alzheimer's disease*. Aphasiology, 26(6), 847–866. 10.1080/02687038.2012.654933.

Santos M. A., Mandelli M. L., Binney R. J. et al. (2016); *Features of patients with nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia with underlying progressive supranuclear palsy pathology or corticobasal degeneration*; JAMA Neurol.; 73:733-742.

Dr. Saxena S., Wortmann M., Dr. Acosta D., Prof. Prince M., Krishnamoorthy E. S. etSrinivasan T. S. (11 April 2012); Rapporto OMS e ADI**:** *Demenza: una priorità di salute pubblica*; Ginevra.

Seeley W. W. (2008a); *Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia*; Curr Opin Neurol.; 21(6):701–707.

Seeley W. W., Crawford R., Rascovsky K. et al. (2008b); *Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia*; Arch Neurol.; 65(2):249–255.

Shany-Ur T. et Rankin K. P. (2011); *Personality and social cognition in neurodegenerative disease*; Curr Opin Neurol.; 24(6):550–555.

Shim H., Hurley R. S., Rogalski E. et al. (2012); *Anatomic, clinical, and neuropsychological correlates of spelling errors in primary progressive aphasia*; Neuropsychologia; 50(8):1929–1935.

Smith S. R., Chenery H. J. et Murdoch B. E. (1989); *Semantic abilities in dementia of the Alzheimer type*. II. Grammatical semantics. Brain Lang, 36(4), 533–542 [PubMed: 2720369].

Smolik F., Stephankova H., Vyhnalek M., Nikolai T., Horakova K. et Mategjka S. (2016); *Propositional density in spoken and written language of Czech-speaking patients with Mild Cognitive Impairment*. Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 59, 1461–1470.

Snowden J. S., Bathgate D., Varma A. et al. (2001); *Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia*; J Neurol Neurosurg Psychiatry; 70(3):323–332.

Snowden J. S., Neary D., Mann D. M. (2002); *Frontotemporal dementia*; Br J Psychiatry; 180:140–143.

Snowden J. S., Thompson J. C. Neary D. (2004); *Knowledge of famous faces and names in semantic dementia*; Brain.; 127(Pt 4):860–872.

Snowdon D. A., PhD; Kemper S. J., PhD; Mortimer J. A., PhD et al. (1996); *Linguistic Ability in Early Life and Cognitive Function and Alzheimer's Disease in Late Life: Findings From the Nun Study*; JAMA;275(7):528-532. doi:10.1001/jama.1996.03530310034029

Spinnler H. et al. (1987); *Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici*; Italian Journal of Neurological Sciences; Suppl. 8.

Thomas A. J., Mahin-Babaei F., Saidi M., Lett D., Taylor J. P., Walker L. et al. (2018); *Improving the identification of dementia with Lewy bodies in the context of an Alzheimer's-type dementia*. Alzheimer's research & therapy; 10(1):27.

Thompson S. A., Patterson K. et Hodges J. R. (2003); *Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications*; Neurology; 61(9):1196–1203.

Warrington E. K. et James M. (1991); *The Visual Object and Space Perception Battery*; Bury St. Edmunds; England; Thames Valley Test Company.

Wicklund A. H., Johnson N., Rademaker A. et al. (2007); *Profiles of decline in activities of daily living in non-Alzheimer dementia*; Alzheimer Dis Assoc Disord.; 21(1):8–13.

Winblad B., Palmer K., Kivipelto M., Jelic V., Petersen R. C. et al. (September 2004), *Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment*; 256(3): 240 – 6.

10. Sitografia

Federazione Alzheimer Italia. (1998); *Le demenze*; Alzheimer Europe; http://www.alzheimer.it/demenze.htm

Istituto Superiore di Sanità (ISS) – Osservatorio demenze. (n. d.); *Epidemiologia delle demenze*; https://demenze.iss.it/epidemiologia/

Maddalena Silvio. (Ottobre 2012); *Mild Cognitive Impairment*; http://medmedicine.it/articoli/neurologia-e-psichiatria/il-mild-cognitive-impairment.

National Institute on Aging. (2011); *Alzheimer's Disease Diagnostic Guidelines*; https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-diagnostic-guidelines#:~:text=The%202011%20guidelines%20differ%20from,marked%20by%20symptoms%20of%20dementia.

Ringraziamenti

A *mamma Barbara*, il mio sole.
Grazie, per aver avuto la capacità di arrivare ovunque, come solo una mamma sa fare, senza eccedere, lasciandomi la libertà di crescere e di realizzarmi seguendo la mia strada, guardandomi sempre le spalle.
Grazie, perché ti ho sempre vista come energia pura, con quella solarità che ti contraddistingue e che porto sempre con me.

A *papà Marco*, la mia calma interiore.
Grazie, per avermi insegnato a meravigliarmi della bellezza delle cose con pazienza, in un mondo dove la velocità ci attanaglia.
Grazie, perché non c'è mai stato un secondo in cui non hai creduto in me e nelle mie capacità, anche quando ero io stessa a dubitare di me.

Grazie, ad entrambi, perché non c'è stato giorno in cui non ho potuto contare su di voi. Grazie, perché insieme siete riusciti a creare un equilibrio perfetto per la mia vita.
Grazie, perché mi avete donato la persona più importante con cui condividerla.

A *Matteo*, il mio cuore.
Grazie, perché nonostante la differenza di età, mi hai arricchito e continui a farlo, sorprendendomi sempre con il tuo modo razionale di vedere il mondo e con la tua bontà.
Grazie, perché sei la persona che mi conosce meglio, che sa rispettare i miei "momenti no" e che sa ridere insieme a me di fronte alle stranezze della quotidianità.
Il tuo sorriso è il mio sorriso e lo custodirò sempre con amore e attenzione.

A *nonna Cesarina* e alla sua pizza del giovedì sera,
A *nonno Leandro* e al suo senso dell'umorismo,
A *nonna Nunzia* e alle nostre mattinate al mercato,
A *nonno Otello* e ai nostri giri in bicicletta.
Grazie, perché mi avete donato l'infanzia più bella che una bambina possa desiderare.
Grazie, perché vi siete sempre fatti in quattro per far star bene tutti.
È tutto impresso nella mia mente e nel mio cuore.

A *Filippo*, la mia leggerezza. Quella leggerezza che ti fa cogliere il bello delle cose, che ti colora la vita.
Grazie, perché hai tirato fuori la parte migliore di me, valorizzando sempre la mia personalità.
Grazie, perché non completi ma aggiungi.
Grazie, perché mi hai dato una carica e un amore che nemmeno immagini.

A *Noemi*, la mia persona. Così diverse, eppure così simili. Il mio incastro perfetto.
Grazie per aver riposto fiducia in me, lasciando sempre aperto il tuo cuore (e il cancello di casa).
Grazie, perché le risate più vere le ho con te.
Mi piace pensare, che in qualunque parte del mondo sarai, saremo comunque "insieme".

A *Sofia*, perfetto equilibrio tra meditazione e schiettezza.
Sarai per sempre la prima persona che mi ha fatto scoprire il vero valore dell'amicizia.
Grazie, per avermi teso la mano vent'anni fa e non averla più lasciata.

A *Maria*, la mia collega sincronizzata.
Grazie, perché mi hai fatto scoprire che le cose belle e vere non seguono le leggi del tempo.
Grazie, per avermi ascoltato, supportato e sopportato, senza mai chiedere nulla in cambio.
Grazie, perché senza "la mia velina bionda" questo percorso non sarebbe stato lo stesso.
Ti aspettavo nella mia vita.

A *Sara*, la persona della quale non posso fare più a meno.
Grazie, perché non c'è stato giorno in cui non sei riuscita a farmi nascere un sorriso. Quei sorrisi puri, che vengono dal cuore, che in pochi sanno tirarti fuori.
Grazie, perché il tuo "Daje" è stato indispensabile nei momenti più duri.
Grazie, perché sei vera. Non cambiare mai.

Grazie, perché siete diventate così tanto in così poco.
Non sempre tutto va come avevamo progettato.
Ad oggi, devo ringraziare il destino perché mi ha fatto davvero un grande regalo: voi.

Ai *miei cugini*, la mia più grande ricchezza.
Senza di voi, non mi sentirei così fortunata.
Grazie, perché ancora vi cerco a casa dei nonni come quando ero bambina.

A *Letizia*, mia sorella. Sono orgogliosa di somigliarti così tanto.
Ho sempre ammirato la tua grande pazienza e la tua bontà.
Grazie, perché insieme, abbiamo creato dei mondi fantastici.
Quando ripenso alle nostre giornate, sorrido, con un sorriso pieno di gratitudine.
Grazie, perché so che potrò sempre contare su di te.

Ai *miei zii*, i miei compagni di squadra.
Grazie, perché con tutte le vostre passioni, ho imparato quanto nella vita sia importante dedicare tempo a se stessi, a quello che siamo chiamati a fare e che ci fa stare bene.

A *zia Laura*, la nota creativa della mia vita.
Grazie, perché hai saputo conoscermi e capirmi fin da subito.
Grazie, perché hai saputo sempre consigliarmi con il cuore.

Alle *mie amiche*, la mia infanzia, la mia adolescenza e la mia maturità.
Grazie, perché con le vostre diversità, colorate da sempre la mia vita.
Grazie, perché i ricordi più belli li ho con voi.
Grazie, perché potranno passare mesi di silenzi, ma una volta insieme, mi sento sempre a casa.

Ringrazio la *Professoressa Simona Luzzi* per aver fatto nascere in me la curiosità di approfondire questa tematica già dalle prime lezioni e per avermi dato l'opportunità di trattarla come lavoro di tesi. Ammiro la Sua professionalità e la Sua dedizione per ciò che fa.
Grazie, perché è stato stimolante ed arricchente.

A *me stessa*, il mio più grande ostacolo e la mia più grande soddisfazione.
Il mio successo, è quello di poter dire di "essere felice", per tutto ciò che mi è stato dato e per tutto ciò che ho creato con la mia determinazione.
Sono orgogliosa di me, per essere sempre stata pronta a mettermi in gioco, anche di fronte ad esperienze che credevo lontane, e che invece, si sono rivelate una grande fonte di ricchezza.
Se una persona "raccoglie quello che semina", ad oggi, posso dire di aver fatto un ottimo lavoro.
Finalmente Dottoressa della professione più bella del mondo.