

Indice

1. Introduzione	3
1.1 Demenza	3
Definizione	3
Epidemiologia	4
Classificazione	4
Fattori di rischio e prevenzione	5
Caratteristiche cliniche	6
Criteri diagnostici	7
1.2 Degenerazione lobare fronto-temporale	9
Definizione	9
Cenni storici	9
Epidemiologia	10
Basi genetiche e fattori di rischio	11
Caratteristiche anatomo-patologiche	11
Caratteristiche cliniche	12
Variante comportamentale (bv-FTD)	12
Afasia progressiva primaria (PPA).....	13
Criteri diagnostici	15
1.3 Demenza semantica	19
Definizione	19
Cenni storici.....	19
Epidemiologia.....	20
Caratteristiche cliniche peculiari	20
Caratteristiche neuroradiologiche.....	22
Criteri diagnostici	23
Trattamento.....	24
1.4 Il Sistema Semantico-Lessicale	25
La memoria semantica.....	25
Organizzazione del Sistema Semantico Lessicale.....	27
Valutazione dei deficit semantici	29
Principi teorici del trattamento logopedico dei deficit semantico-lessicali	30

2. Obiettivo dello studio	34
3. Materiali e metodi	35
Campione in studio	35
Batteria Semantica di Laiacona	36
Questionario per l’impatto del trattamento nelle attività di vita quotidiana	39
Razionale del trattamento	41
Batteria sperimentale	46
4. Risultati	51
Valutazione del background neuropsicologico.....	51
Valutazione della conoscenza semantica.....	52
Testistica neuropsicologica sperimentale	53
Analisi qualitativa.....	53
5. Discussione e conclusioni	63
6. Bibliografia	65
Ringraziamenti	71

1. Introduzione

1.1 Demenza

Definizione

"La demenza consiste nella compromissione globale delle funzioni cosiddette corticali (o nervose) superiori, ivi compresa la memoria, la capacità di far fronte alle richieste del quotidiano e di svolgere le prestazioni percettive e motorie già acquisite in precedenza, di mantenere un comportamento sociale adeguato alle circostanze e di controllare le proprie reazioni emotive: tutto ciò in assenza di compromissione dello stato di vigilanza. La condizione è spesso irreversibile e progressiva." Così il Committee of Geriatrics del Royal College of Physicians britannico nel 1981 definisce la demenza.

Con il termine demenza si intende una condizione di disfunzione cronica e progressiva delle funzioni mentali sia cognitive che comportamentali. La demenza dunque non è una malattia, quanto una sindrome, caratterizzata dal progressivo deterioramento delle abilità quali la memoria, il linguaggio, il ragionamento logico-deduttivo, la capacità di orientamento topografico e temporale, la capacità di pianificazione e la capacità di problem-solving. Nel corso della storia naturale di malattia possono comparire disturbi della personalità e del comportamento quali ad esempio apatia, depressione, psicosi, aggressività e disinibizione.

Spinnler (1985, 1996) ha più volte sottolineato come il tratto fondamentale del deterioramento mentale sia l'incompetenza cognitiva ecologica del paziente, con vario grado di disabilità e perdita dell'autonomia nello svolgimento delle comuni attività del vivere quotidiano, lavorative, sociali e di relazione. Le sindromi dementigene oltre a rappresentare una grave problematica clinica hanno anche importanti ricadute a livello familiare, sociale ed economico.

Esempi di deterioramento cognitivo di natura degenerativa sono: la malattia di Alzheimer, che è la più comune causa di demenza, la demenza vascolare, la degenerazione lobare fronto-temporale (FTLD) e la demenza con corpi di Lewy. Esistono inoltre demenze ascrivibili a cause secondarie quali quella endocrino metabolica, carenziale, tossica, infettiva, traumatica, neoplastica e paraneoplastica e da idrocefalo normoteso.

Per le demenze degenerative (in particolare nella malattia di Alzheimer) sono disponibili terapie specifiche volte a rallentare la progressione del deterioramento cognitivo pur non arrestandone l'inesorabile evoluzione, per le demenze di natura secondaria il trattamento consiste nella terapia specifica della patologia di base.

Epidemiologia

Le demenze hanno un impatto importante a livello socio-sanitario ed economico: un numero sempre maggiore di pazienti ne sono affetti e questo richiede una qualificata rete di servizi che integrino assistenza sanitaria e socio-assistenziale.

L'incidenza e la prevalenza della demenza aumentano proporzionalmente all'aumentare dell'età, che è il principale fattore di rischio per tale patologia. È proprio l'invecchiamento della popolazione generale, soprattutto nei paesi occidentali, il principale responsabile dell'aumento dell'incidenza della demenza (Vanacore et al. 2005). Dati ISTAT al 1° Gennaio 2019 mostrano la struttura molto anziana della popolazione italiana: per 100 giovani tra 0 e 14 anni si stimano 173 anziani di almeno 65 anni. Ciò rende l'Italia uno dei paesi con più alta aspettativa di vita, pertanto uno dei problemi più ingenti è rappresentato dal deterioramento cognitivo.

La prevalenza di demenza è circa 1-2% a 65 anni e fino al 30% a 85 anni. Si suppone che l'incidenza sia destinata ad aumentare con l'aumento della percentuale di popolazione anziana over 70, secondo alcune proiezioni i casi di demenza potrebbero triplicarsi nei prossimi trent'anni. È interessante notare che la curva di incidenza della malattia non varia a seconda dei diversi paesi in cui sono state effettuate le rilevazioni; ciò indica che non vi sono fattori razziali né di censo che favoriscono l'insorgenza della malattia (Làdavas, Berti, 2020).

Si stima che in Europa il 54% di tutte le demenze sia rappresentata dalla demenza di Alzheimer con una prevalenza del 4,4% nella popolazione con più di 65 anni. La prevalenza della patologia aumenta in relazione all'età e risulta maggiore nelle donne: varia dallo 0,7% al 23,6% rispettivamente nella fascia d'età 65-69 e nelle ultranovantenni; negli uomini la prevalenza per le medesime fasce d'età varia dallo 0,6% al 17,6% (Vanacore et al. 2005).

Classificazione

Il criterio maggiormente utilizzato nella classificazione delle demenze è quello eziologico (**Tabella 1**). Si parla di demenze primarie o degenerative in cui la sintomatologia è riconducibile ad una progressiva degenerazione neuronale, e di demenze secondarie in cui alla base dei sintomi cognitivi vi è una patologia ben definita.

Le demenze secondarie possono migliorare, fino alla risoluzione completa dei disturbi, con il trattamento della patologia di base, mentre nelle demenze primarie il processo di degenerazione neuronale è inesorabile.

Demenze primarie	Demenze secondarie
<ul style="list-style-type: none"> - Demenza di Alzheimer - Demenza a Corpi di Lewy - Degenerazione lobare fronto-temporale - Malattia di Parkinson e Parkinsonismi - Malattia di Huntington 	<ul style="list-style-type: none"> - Demenza vascolare (demenza multi-infartuale, malattia dei piccoli vasi, C.A.D.A.S.I.L., angiopatia amiloide) - Demenza in corso di processi espansivi endocranici (idrocefalo normoteso, neoplasie) - Demenza di natura paraneoplastica (encefalite limbica) - Demenza da disturbi endocrini e metabolici (patologie dell'asse ipofisi-surrene, insufficienza renale cronica, disfunzioni tiroidee e paratiroidee) - Demenza da malattie infettive e infiammatorie del SNC (meningiti, encefaliti, malattia di Creutzfeld-Jakob, patologie demielinizzanti) - Demenza da stati carenziali (carenza di vitamina B12 e folati, sindrome di Wernicke-Korsakoff, malnutrizione) - Demenza da esposizione a sostanze tossiche (alcol, metalli pesanti, farmaci, monossido di carbonio)

Tabella 1. Classificazione delle demenze (Loeb, Favale, 2003).

Oltre al criterio eziologico le demenze possono essere classificate, in base all'età d'esordio, in presenili e senili (a seconda che insorgano prima o dopo la sesta-settima decade di vita) e, in base alla sede della lesione, in corticali e sottocorticali.

Fattori di rischio e di prevenzione

Il fattore di rischio primario nello sviluppo della demenza è l'avanzare dell'età. La prevalenza di demenza è maggiore per il genere femminile, in particolare per la malattia di Alzheimer, ma ciò è in gran parte, se non totalmente, riferibile alla maggiore longevità delle femmine. È importante prendere in considerazione anche la predisposizione genetica e la familiarità, soprattutto in riferimento ad

alcune forme di demenza quali la demenza di Alzheimer e la degenerazione lobare fronto-temporale (Làdavas, Berti, 2020).

L'eziologia della demenza può essere considerata multifattoriale, derivando sia da cause genetiche che ambientali.

È noto, inoltre, come corrette abitudini di vita quali un'alimentazione equilibrata, attività fisica regolare, evitare l'abuso di fumo e di alcool, mantenere l'esercizio mentale unitamente al controllo dei fattori di rischio (diabete, ipertensione, obesità, dislipidemia) abbiano un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo del deterioramento cognitivo (Hishikawa et al. 2017; Hasnain, Vieweg, 2014; Golimstok et al. 2014).

Caratteristiche cliniche

Il deterioramento mentale di un soggetto affetto da demenza è determinato da cause differenti e si manifesta in maniera progressiva e variabile, con un quadro eterogeneo e caratterizzato da disturbi sia cognitivi che non cognitivi; è dunque difficile stabilire un prototipo clinico che rappresenti il paziente con tale patologia.

Weintraub e Mesulam (1993), studiando una serie di 300 pazienti, hanno descritto quattro diversi profili neuropsicologici che caratterizzano l'esordio della demenza degenerativa:

- **Demenza caratterizzata da amnesia progressiva**, che presenta un graduale ed insidioso peggioramento della memoria che interferisce con le attività quotidiane del paziente.
- **Demenza caratterizzata da afasia progressiva**, definita dalla comparsa di disturbi linguistici che costituiscono la causa principale di interferenza con le attività di vita quotidiana. Nessun quadro afasico è tipico di questa forma, si possono osservare sia afasie fluenti che non fluenti.
- **Demenza caratterizzata da deficit visuospatiali**, determinata dalla comparsa graduale di disturbi visuospatiali non accompagnati da amnesia. Inizialmente il paziente può riferire disturbi visivi, in seguito compaiono deficit progressivi del campo visivo e sintomi attribuibili al coinvolgimento di una o entrambe le vie visuospatiali (dorsale e ventrale).
- **Demenza caratterizzata da progressiva disfunzione comportamentale**, presenta una compromissione delle funzioni di controllo che determinano un declino nelle capacità di far fronte alle situazioni quotidiane.

Globalmente, il decorso della demenza di natura degenerativa è caratterizzato da due fasi: una preclinica e una clinica propriamente detta. Nella fase preclinica il declino cognitivo non compromette l'autonomia funzionale in quanto il paziente è in grado di mettere in atto delle strategie di compenso che saranno tanto più sviluppate tanto maggiore è la sua riserva cognitiva.

Progressivamente si assiste ad una perdita dell'autonomia nello svolgimento prima di attività strumentali della vita quotidiana e in seguito nelle attività di base, con una dipendenza sempre maggiore dal caregiver.

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

Talvolta nel decorso della patologia possono manifestarsi dei disturbi dispercettivi. In particolare ricordiamo la phantom boarder syndrome, in cui il paziente percepisce estranei all'interno della sua abitazione, la sindrome di Capgras, in cui il paziente è convinto che i suoi familiari siano stati rimpiazzati da impostori e persecutori con il medesimo aspetto, la sindrome di Fregoli, in cui il paziente ritiene di essere perseguitato dai suoi familiari che hanno modificato il loro aspetto e la paramnesia reduplicativa per i luoghi, sindrome caratterizzata da un'alterata identificazione dei luoghi ed in particolare della propria abitazione che viene percepita come estranea (Loeb, Favale, 2003).

Criteri diagnostici

La diagnosi precoce di demenza è fondamentale al fine di migliorare sin dall'esordio la gestione del paziente, rallentare il declino della malattia e prevenire le complicanze a lungo termine.

Tra i criteri diagnostici ricordiamo quelli del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)* elaborati dall'American Psychiatric Association. Nel DSM-V non si parla più di "demenza" ma di "disturbi neurocognitivi maggiori". Questo cambiamento è un'evoluzione in quanto nel DSM-IV il disturbo mnestico era un criterio necessario ed indispensabile per la diagnosi pur non essendo preponderante in tutte le forme di demenza.

I criteri per la diagnosi di "disturbo neurocognitivo maggiore" riportati dal DSM-5 sono i seguenti:

- A) Evidenza di un significativo declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basato su:
 - 1. Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un significativo declino delle funzioni cognitive; e
 - 2. Una significativa compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.

- B) I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (per es. come minimo, necessitano di assistenza nelle attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o gestire i farmaci)
- C) I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium.
- D) I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per es. disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

Una buona diagnosi di demenza prevede un'accurata raccolta anamnestica delle abitudini di vita del paziente (consumo di alcool o altre sostanze tossiche), del quadro clinico globale (malattie vascolari e cardiache, malattie infettive), delle caratteristiche d'esordio della sintomatologia, dell'eventuale presenza di malattie dementigene o degenerative nella storia familiare e una valutazione delle attività di base e strumentali della vita quotidiana.

Sono necessari poi un esame obiettivo generale e neurologico e l'esecuzione di esami laboratoristico-strumentali volti ad escludere cause secondarie di demenza.

Le valutazioni neuropsicologiche sono le misure chiave per la diagnosi di Disturbi Neurocognitivi, è quindi necessaria una valutazione quantitativa di tutti i domini cognitivi (quali ad esempio memoria, linguaggio, funzioni esecutive, attenzione, prassie) con test specifici per ogni dominio. È inoltre necessaria la valutazione di eventuali disturbi comportamentali.

Studi di neuroimaging (Tomografia Computerizzata, Risonanza Magnetica, Tomografia a Emissione di Positroni, Tomografia a Emissione di Fotone Singolo) possono essere utilizzati per distinguere i sottotipi eziologici, valutare le aree maggiormente interessate dall'atrofia e dall'ipometabolismo ed escludere cause secondarie di demenza.

1.2 Degenerazione lobare fronto-temporale

Definizione

Con il termine degenerazione lobare fronto-temporale (FTLD) si intende un gruppo di demenze degenerative, eterogenee dal punto di vista clinico e neuropatologico, caratterizzate da una disfunzione dei lobi frontali e della porzione anteriore dei lobi temporali (Bang, Spina, Miller, 2015).

Esse si manifestano con alterazioni del comportamento, delle funzioni esecutive o del linguaggio associate ad una relativa conservazione della memoria e dell'orientamento nel tempo e nello spazio.

Nella demenza frontotemporale si distinguono due varianti:

- La variante comportamentale (bv-FTD).
- La variante linguistica o Afasia Progressiva Primaria (PPA), a sua volta suddivisa in demenza semantica (sv-PPA), afasia non fluente progressiva (nfv-PPA) e variante logopenica (lv-PPA).

Generalmente nella degenerazione lobare fronto-temporale i disturbi cognitivi rimangono circoscritti per diversi anni, anche nelle fasi più avanzate di malattia, per questo motivo si parla di “sindromi corticali focali”. In altre forme di demenza, ad esempio nella demenza di Alzheimer, si possono osservare disturbi cognitivi circoscritti solo nelle prime fasi di malattia, in quanto la patologia tende ad un declino rapido e generalizzato.

Esistono inoltre le cosiddette “sindromi da sovrapposizione” in cui la FTLD si inserisce nel pattern clinico di altre patologie di natura degenerativa, quali ad esempio la Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP), la Degenerazione Corticobasale (CBD) e la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA).

Cenni storici

Nel 1892 Arnold Pick, direttore del Dipartimento di Psichiatria dell'Università di Praga, descrisse il primo caso di FTD. Il paziente studiato da Pick manifestava un progressivo deterioramento del linguaggio e disturbi comportamentali associati ad atrofia circoscritta ai lobi frontale e temporale. Solo nel 1911 Alois Alzheimer descrisse gli aspetti istopatologici più salienti di questa sindrome, identificando i corpi di Pick (inclusioni argentofile) e le cellule di Pick (Bang, Spina, Miller, 2015).

Nel 1923 Gans fu il primo a definire la Malattia di Pick come una sindrome caratterizzata da atrofia dei lobi frontale e temporale con conseguenti disturbi di attenzione, del comportamento e del linguaggio (Thibodeau, Miller, 2013). Con il progredire degli studi la Malattia di Pick venne

riconosciuta come una patologia nosologicamente autonoma, anche se la presenza di corpi e cellule di Pick sembrava associata solo alle forme con un decorso più rapido (Schneider, 1927).

Schneider descrisse diverse manifestazioni cliniche a seconda della topografia della compromissione corticale (Schneider, 1929): un disturbo prevalente nella regione temporale era associato ad una maggiore compromissione del linguaggio con particolare riguardo alla comprensione, un disturbo con interessamento prevalentemente frontale era invece associato a disturbi comportamentali come aggressività, disinibizione e apatia.

Nel 1982 Mesulam descrisse pazienti con disturbi linguistici lentamente ingravescenti che non fossero riconducibili alla malattia di Alzheimer, coniando quindi la definizione di “Afasia Progressiva Primaria” (Bang, Spina, Miller, 2015).

Nel 1989 Snowden descrisse un profilo cognitivo-linguistico che definì “demenza semantica”, caratterizzato dalla perdita della conoscenza concettuale del mondo, nel contesto di un relativo risparmio delle altre funzioni cognitive. (J.S. Snowden et al. 1989).

Pochi anni dopo Grossman descrisse un quadro caratterizzato da scarsa iniziativa nella produzione verbale, aprassia bucco-facciale ed agrammatismo che definì “Afasia Progressiva non fluente” (Grossmann, 1996).

Nel 1998 Neary descrisse tre diverse forme di decadimento cognitivo, con differente espressione clinica ma analogo substrato anatomico caratterizzato da atrofia corticale circoscritta alle aree fronto-temporali: la variante comportamentale, l’afasia non fluente progressiva e la demenza semantica (Neary et al., 1998).

In seguito, per circa vent'anni, i casi di PPA vennero generalmente categorizzati come demenza semantica o afasia progressiva non fluente. Tuttavia, alcuni pazienti affetti da disturbo del linguaggio a carattere progressivo non rientravano in questa classificazione. Gorno Tempini descrisse una terza variante, che definì afasia Logopenica, caratterizzata da una produzione orale stentata, frequenti interruzioni dovute alle conduites d'approche e una marcata compromissione della memoria di lavoro (Gorno-Tempini, 2011).

Epidemiologia

La demenza frontotemporale è la terza forma più comune di demenza in tutte le fasce d’età, dopo la demenza di Alzheimer e la demenza con corpi di Lewy. La FTD è il tipo principale di demenza ad esordio precoce, si presenta infatti nella fascia d’età 45-65 anni e rappresenta la prima causa di demenza di natura degenerativa in età presenile (Snowden et al. 2002).

I dati riguardanti la prevalenza e l’incidenza della FTD non sono abbondanti e talvolta sono contrastanti tra loro. Questa variabilità può essere imputata ad una differente accuratezza diagnostica nei diversi studi analizzati.

La FTD rappresenta il 5% di tutti i casi di demenza, con una incidenza stimata tra 1.61 e 4.1 casi su 100.000 persone ogni anno e una prevalenza di 10.8 ogni 100.000 soggetti, maggiore nella fascia d'età tra 65 e 69 anni (Hogan, 2016).

Non vi sono differenze epidemiologiche tra i due sessi. La variante più diffusa della FTD risulta essere la bv-FTD, che ne rappresenta il 60% dei casi. All'interno della variante linguistica invece, la più frequente sembra essere quella non fluente (Onley, 2017).

La durata della malattia varia da un minimo di 2 anni ad un massimo di 15, con una media di 8 anni (Snowden et al. 2002).

Basi genetiche e fattori di rischio

La FTD può essere sporadica o familiare. La maggior parte delle FTD sono sporadiche, causate dall'interazione tra fattori genetici ed ambientali. In una percentuale che varia dal 30% al 50% dei casi di FTD si riscontra una positività per la presenza di mutazioni genetiche note (Laforce, 2013; Snowden et al. 2015).

Il 60% dei casi di FTD ereditaria sono correlati a mutazioni a carico dei geni:

- C9ORF72 sul cromosoma 9
- GRN (gene della progranulina)
- MAPT (Microtubule Associated Protein Tau) sul cromosoma 17

Le mutazioni del gene C9ORF72 rappresentano da sole circa il 25% dei casi familiari e sono la causa genetica più comune di FTD e sclerosi laterale amiotrofica (SLA) (Bang, Spina, Miller, 2015).

Caratteristiche anatomopatologiche

La FTD è un processo neurodegenerativo che causa un'atrofia confinata ai lobi frontali e temporali. Le diverse varianti cliniche si distinguono tra loro per il diverso coinvolgimento delle aree cerebrali.

I sintomi comportamentali tipici della bv-FTD sono correlati con la disfunzione delle aree paralimbiche, comprese le corteccie frontale mediale, frontale orbitale, cingolata anteriore e frontoinsulare. L'atrofia dell'emisfero destro è associata maggiormente ai cambiamenti comportamentali (Rosen et al. 2006).

Un quadro caratterizzato da disinibizione ed iperattività è dato da una maggiore atrofia nella corteccia orbito-frontale, nei quadri di apatia si riscontrano danni prevalenti alla corteccia dorso-laterale (Rosen et al. 2002). Comportamenti stereotipati, ossessivo-compulsivi e ritualistici derivano da un coinvolgimento maggiore delle aree limbiche e dei nuclei striato e caudato.

Nella sv-PPA la compromissione corticale è generalmente bilaterale (spesso asimmetrica) e a carico dei lobi temporali. Se è maggiormente coinvolto il lobo temporale di sinistra i sintomi interesseranno prevalentemente il linguaggio con una perdita progressiva della conoscenza semantica. Quando è primariamente coinvolto il lobo temporale destro predominano i sintomi comportamentali. Con il passare del tempo entrambi i lobi saranno coinvolti e i sintomi tenderanno a sovrapporsi (Seeley et al. 2005).

Nella nfv-PPA la degenerazione è localizzata alle aree 44 e 45 di Broadman nel giro frontale inferiore sinistro e l'insula anteriore (Gorno-Tempini et al. 2004). Con l'avanzare della patologia i pazienti andranno incontro ad una sempre minore produzione verbale fino a diventare non verbali.

Il mutismo nella nfv-PPA è correlato ad una lesione più ampia che si espande oltre le tipiche regioni frontali inferiori e insulari (Gorno-Tempini et al., 2006).

Caratteristiche cliniche

La FTD è una sindrome molto eterogenea che si manifesta, dal punto di vista clinico, con alterazioni comportamentali, di linguaggio, delle funzioni esecutive, dell'emotività e disturbi psichiatrici che riflettono la compromissione di diverse aree cerebrali.

Nei paragrafi successivi saranno analizzate le varianti fenotipiche della FTD: la variante comportamentale (bv-FTD) e la variante linguistica (Afasia Progressiva Primaria, PPA).

Variante comportamentale (bv-FTD)

La variante comportamentale della FTD è la più comune fra le differenti sindromi e rappresenta il 50% dei casi di FTD.

I sintomi più frequenti di questa variante sono la mancanza di consapevolezza della patologia, disturbi sociali quali disinibizione verbale e fisica, ipersessualità, impulsività e talvolta trascuratezza dell'igiene personale. Si possono osservare anche comportamenti di utilizzazione per cui il soggetto tende ad interagire con oggetti presenti nell'ambiente in maniera incongrua e afinalistica.

Spesso si verificano anche alterazioni nell'alimentazione, con iperoralità, tendenza ad abbuffarsi, rifiuto selettivo di alcuni cibi e la preferenza per dolci ed alcolici.

Dal punto di vista emotivo il paziente perde la capacità di esprimere le emozioni e di mostrare empatia. Può diventare apatico e perdere interessi sociali e personali o al contrario può manifestare iperattività ed impulsività.

Possono comparire perseverazioni e stereotipie sia fisiche che verbali. Le stereotipie fisiche vanno dai comportamenti ripetitivi più semplici (sfregamento delle mani, battere ripetutamente i piedi a terra, vagabondare) a rituali stereotipici veri e propri (ad esempio toccare due volte ogni parete della stanza in cui entra). Le stereotipie verbali si manifestano invece con ecolalia, perseverazioni e ripetizione della stessa parola o di frasi inadeguate o non richieste dal contesto.

Nelle prime fasi di malattia le abilità cognitive (in particolare memoria, orientamento topografico e temporale e abilità percettive) rimangono intatte. Con l'avanzare della patologia, il coinvolgimento dei lobi frontali, porta ad un declino cognitivo soprattutto nella componente attentivo-esecutiva. Il paziente può manifestare deficit dell'attenzione selettiva o divisa, del problem solving, della pianificazione, mancanza di automonitoraggio e scarsa capacità di astrazione (Snowden et al. 2001, Snowden et al. 2002).

Clinicamente si distinguono tre diverse varianti della bvFTD:

- La variante stereotipica, caratterizzata da movimenti ripetitivi, comportamenti rituali compulsivi e ripetizione di frasi. Può inoltre manifestarsi iperoralità, intesa come tendenza a portare oggetti alla bocca (Bang, Spina, Miller, 2015).
- La variante disinibita è caratterizzata da comportamenti socialmente inappropriati, impulsivi e disinibiti. Si assiste alla perdita delle buone maniere, tendenza alla voracità nell'alimentazione, scurrilità e scarsa capacità di giudizio (Bang, Spina, Miller, 2015).
- La variante apatica si manifesta attraverso un ridotto interesse per il lavoro, gli hobby, le relazioni interpersonali e l'igiene personale (Bang, Spina, Miller, 2015). I pazienti mostrano perdita di empatia e scarsa iniziativa motoria e verbale. Nelle forme più avanzate si parla di mutismo acinetico.

Afasia progressiva primaria (PPA)

L'afasia progressiva primaria (PPA) è un disturbo progressivo del linguaggio, associato a consapevolezza di malattia generalmente intatta e globale conservazione degli altri domini cognitivi (Mesulam et al. 1982). Il deficit linguistico rimane il sintomo principale per i primi due anni della malattia.

I deficit interessano la produzione del linguaggio, la denominazione degli oggetti, la sintassi e la comprensione di parole e sono evidenti sia nel contesto di eloquio spontaneo sia durante la somministrazione di test specifici (Bang, Spina, Miller, 2015).

Attualmente si distinguono tre varianti fenotipiche dell'APP:

- Afasia non fluente progressiva (nfv-PPA)
- Variante logopenica (lv-PPA)
- Demenza semantica (sv-PPA)

Afasia non fluente progressiva (nfv-PPA)

All'esordio la patologia si manifesta tipicamente con un deficit nel reperimento dei termini (disturbo anomico). L'eloquio è caratterizzato da agrammatismo, frasi brevi e alterazioni della prosodia.

Solitamente è associata alla speech apraxia con conseguente difficoltà nella produzione orale che risulta lenta, stentata e caratterizzata da lunghe pause.

Vi è un graduale impoverimento del linguaggio, con comparsa di circonlocuzioni e parafasie fonemiche (omissioni, sostituzioni, inserzioni e trasposizioni di fonemi).

Possono essere presenti anche difficoltà di lettura e scrittura. La comprensione del linguaggio e la conoscenza semantica appaiono globalmente conservate.

Dalla somministrazione di test neuropsicologici talvolta possono emergere delle prestazioni inferiori ai limiti di norma per età e scolarità, anche nelle prove che esplorano la memoria tramite la presentazione di stimoli verbali e spaziali. Questo può essere attribuito al disturbo attentivo-esecutivo che inficia la memorizzazione e la pianificazione di strategie di recupero mnemonico.

Con il progredire della patologia possono manifestarsi disturbi comportamentali qualitativamente sovrapponibili a quelli descritti nella variante comportamentale (bv-FTD).

Variante logopenica (lv-PPA)

La variante logopenica (dal greco "poche parole") è caratterizzata da una compromissione dell'elaborazione fonologica (Gorno Tempini et al, 2011). Il linguaggio è non fluente e interrotto da pause per la difficoltà nel reperire i singoli vocaboli.

L'ipotesi più accreditata è che i disturbi linguistici siano correlati ad un deficit alla working memory, prevalentemente nella sua componente verbale, con conseguente difficoltà nella ripetizione (soprattutto di frasi complesse), nel calcolo e nella pianificazione di programmi motori. Tale disturbo compromette anche la comprensione di frasi, che risulta influenzata negativamente dalla lunghezza della frase.

Possono essere presenti anche parafasie fonemiche. La mancanza di un franco agrammatismo la differenzia dalla nfv-PPA (Gorno-Tempini et al. 2011).

Variante semantica (sv-PPA)

Tale variante verrà descritta nel capitolo successivo.

Criteri diagnostici

Non esiste un unico strumento che consenta di diagnosticare la degenerazione lobare fronto-temporale, pertanto è necessario delineare un quadro complessivo attraverso un'accurata raccolta anamnestica, indagini neurologiche, neuroradiologiche e strumentali che permettano di escludere altre patologie la cui clinica sia sovrapponibile a quella delle FTLD.

Sono necessari esami ematochimici e neuroimmagini che permettano di escludere cause secondarie di demenza. Le neuroimmagini inoltre mettono in evidenza le aree cerebrali interessate dall'atrofia o dall'ipometabolismo.

È indispensabile effettuare un esame obiettivo neurologico ed una valutazione neuropsicologica completa per un'analisi qualitativa e quantitativa dei domini cognitivi (in particolare attenzione, memoria, funzioni esecutive e linguaggio) e di eventuali disturbi comportamentali.

Di seguito sono riportati i criteri diagnostici correntemente in uso per le diverse varianti della FTD. (**Tabella 2-3-4-5**). Per i criteri diagnostici della variante semantica (sv-PPA) si rimanda al capitolo successivo.

International Consensus Criteria for Behavioural Variant Frontotemporal Dementia (FTDC).	
I	Disturbo neurodegenerativo: progressivo deterioramento cognitivo e/o del comportamento, desunto dall'osservazione clinica e/o dalla raccolta anamnestica.
II	bv-FTD possibile (necessari almeno tre dei seguenti sintomi cognitivo/comportamentali, purchè persistenti o ricorrenti e non isolati o sporadici): A. Insorgenza precoce di disinibizione. Almeno uno tra: - Comportamento sociale inappropriato - Perdita delle buone maniere - Impulsività B. Insorgenza precoce di apatia o inerzia. C. Insorgenza precoce di perdita di empatia. Almeno uno tra: - Disinteresse verso i sentimenti e/o bisogni altrui - Perdita di interesse nei confronti del mondo esterno e delle relazioni interpersonali

	<p>D. Insorgenza precoce di comportamenti perseverativi, stereotipati o compulsivi/ritualistici. Almeno uno tra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Semplici movimenti ripetitivi - Comportamenti complessi compulsivi o ritualistici - Stereotipie verbali <p>E. Iperoralità e cambiamento delle abitudini alimentari. Almeno uno tra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tendenza ad abbuffarsi - Aumentato consumo e ricerca di alcool o sigarette - Iperoralità con ingestione di cose non commestibili <p>F. Sindrome disesecutiva con intatte funzioni mnestiche ed abilità visuo-percettive.</p>
III	<p>bv-FTD probabile, tutti i criteri devono essere soddisfatti:</p> <p>A. Criteri diagnostici per bv-FTD possibile.</p> <p>B. Declino funzionale significativo rispetto al precedente livello (dedotto dall'anamnesi con il caregiver o documentato da scale quali la Clinical Dementia Rating Scale o la Functional Activities Questionnaire Score).</p> <p>C. Reperti di neuroimaging compatibili con bv-FTD. Almeno uno tra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atrofia frontale e/o temporale anteriore alla TC o RM - Ipometabolismo frontale e/o temporale anteriore alla PET o alla SPECT
IV	<p>bv-FTD con associata degenerazione del Lobo Frontotemporale (FTLD):</p> <p>A. Devono essere soddisfatti i criteri diagnostici per la bv-FTD possibile o probabile</p> <p>B. Almeno uno tra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evidenza istopatologica di FTLD all'esame autoptico - Presenza di una mutazione genetica responsabile di FTLD
V	<p>Criteri di esclusione per bv-FTD. I criteri A e B sono criteri di esclusione sia per la bv-FTD possibile che per la bv-FTD probabile. Il criterio C deve essere assente nella BV-FTD probabile mentre può essere presente nella BV-FTD possibile.</p> <p>A. Pattern di compromissione cognitivo-comportamentale patognomonicamente di altra patologia di natura degenerativa</p> <p>B. Disturbi comportamentali ascrivibili ad un disturbo di natura psichiatrica</p> <p>C. <i>Biomarkers</i> fortemente indicativi di AD o di altre patologie degenerative.</p>

Tabella 2. Criteri diagnostici per bv-FTD (Rascovsky et al. 2011).

Criteri di inclusione ed esclusione per la diagnosi di PPA (Mesulam, 2001)	
I	<p>Criteri di inclusione:</p> <p>A. Il disturbo clinico predominante è a carico del linguaggio</p> <p>B. Tale deficit compromette l'autonomia funzionale</p> <p>C. Il disturbo fasico è il primo a comparire ed è il sintomo prominente all'esordio e nelle prime fasi di malattia</p>
II	<p>Criteri di esclusione:</p> <p>A. I disturbi sono meglio rappresentati da altre patologie non degenerative del sistema nervoso o altri disturbi medici</p> <p>B. I disturbi cognitivi sono ascrivibili ad un disturbo di natura psichiatrica</p> <p>C. Marcato deficit a carico della memoria e delle abilità visuo-percettive sin dalle prime fasi di malattia</p> <p>D. Marcati disturbi comportamentali sin dalle prime fasi di malattia</p>

Tabella 3. Criteri diagnostici per la diagnosi di PPA (Mesulam, 2001).

Criteri diagnostici per la variante non fluente dell'Afasia Progressiva Primaria (Gorno Tempini et al. 2011)	
I	<p>Diagnosi clinica di nfv-PPA. Presenza di almeno uno dei criteri tra:</p> <p>A. Agrammatismo nella produzione linguistica</p> <p>B. Linguaggio stentato ed esitante (non fluente) con speech apraxia</p> <p>Presenza di almeno due dei seguenti criteri:</p> <p>A. Compromissione della comprensione di frasi a sintassi complessa</p> <p>B. Intatta la comprensione di parole singole</p> <p>C. Intatto il riconoscimento degli oggetti</p>
II	<p>Diagnosi di nfv-PPA con supporto di neuroimaging. Presenza di:</p> <p>A. Criteri per la diagnosi clinica di nfv-PPA</p> <p>B. Neuroimaging che documenta (almeno uno):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atrofia prevalente in sede postero-fronto-insulare sinistra alla RM - Ipometabolismo prevalente in sede postero-fronto-insulare sinistra alla PET o alla SPECT
III	<p>Diagnosi di certezza nfv-PPA. Deve essere presente il criterio A ed almeno uno degli altri due:</p> <p>A. Criteri diagnostici per la nfv-PPA</p> <p>B. Evidenza istopatologica di patologia degenerativa (ad esempio FTLT-tau, FTLT-TDP, AD)</p>

	C. Presenza di mutazione genetica correlata con FTLD
Affinchè possa essere posta la diagnosi di PPA in tutte le sue varianti devono essere rispettati anche i criteri di inclusione ed esclusione per la diagnosi di PPA.	

Tabella 4. Criteri diagnostici per nfv-PPA (Gorno Tempini et al. 2011).

Criteri diagnostici per la variante logopenica dell’Afasia Progressiva Primaria (Gorno Tempini et al. 2011)	
I	<p>Diagnosi clinica di lv-PPA. Presenza di:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Compromissione del recupero di una parola nell’eloquio spontaneo o in una prova di denominazione B. Alterata ripetizione di frasi <p>Presenza di almeno tre dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Errori fonologici nel linguaggio spontaneo e nella denominazione B. Risparmiati la comprensione di singole parole e il riconoscimento di oggetti C. Intatta l’articolazione D. Assenza di franco agrammatismo
II	<p>Diagnosi di lv-PPA con supporto di neuroimaging. Presenza di:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Criteri per la diagnosi clinica di lv-PPA B. Neuroimaging che documenta (almeno uno): <ul style="list-style-type: none"> - Atrofia prevalente in sede perisilviana o parietale posteriore sinistra alla RM - Ipometabolismo o ipoperfusione in sede perisilviana o parietale posteriore sinistra alla PET o alla SPECT
III	<p>Diagnosi di certezza lv-PPA. Deve essere presente il criterio A ed almeno uno degli altri due:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Criteri diagnostici per lv-PPA B. Evidenza istopatologica di patologia degenerativa (ad esempio AD, FTLD-tau, FTLD-TDP) C. Presenza di mutazione genetica correlata con FTLD
Affinchè possa essere posta la diagnosi di PPA in tutte le sue varianti devono essere rispettati anche i criteri di inclusione ed esclusione per la diagnosi di PPA.	

Tabella 5. Criteri diagnostici per lv-PPA (Gorno Tempini et al. 2011).

1.3 Demenza semantica

Definizione

La demenza semantica, o variante semantica dell'Afasia Progressiva Primaria (sv-PPA) è una patologia neurodegenerativa, definita a partire dagli anni '70, che colpisce prevalentemente il network semantico e il linguaggio ed appartiene allo spettro delle degenerazioni lobar fronto-temporali (FTLD) (Landin-Romero et al, 2016).

È correlata ad una marcata e spesso asimmetrica (solitamente prevalente a sinistra) degenerazione della porzione anteriore dei lobi temporali (Hodges et al. 2007).

Come accade nelle altre varianti della FTLD, l'esordio avviene tipicamente in età presenile (prima dei 65 anni d'età) e al disturbo del linguaggio possono essere associati anche disturbi comportamentali clinicamente analoghi a quelli descritti nella bv-FTD (anche se spesso di minore entità) e prosopagnosia.

Cenni storici

La svPPA è stata descritta per la prima volta da Arnold Pick nel 1931 come una sindrome caratterizzata da una progressiva "afasia amnesica" associata alla perdita della memoria delle parole in un quadro di atrofia cerebrale focale coinvolgente i lobi temporali.

Warrington nel 1975 descrisse tre pazienti affetti da agnosia associativa multimodale. I tre soggetti avevano un preservato o lievemente ridotto quoziente intellettivo e le performance ai test di intelligenza fluida non verbale (matrici progressive di Raven), nelle prove visuoperceptive (discriminazione di forme, matching di volti e di oggetti) e nelle prove ecologiche di memoria episodica erano normali o quasi nella norma. Risultavano invece gravemente deficitarie le prove di lettura e di denominazione, in particolare queste ultime erano alterate a prescindere dalla modalità di presentazione degli stimoli (Warrington, 1975).

Il concetto di memoria semantica nasceva solo qualche anno prima, quando Tulving propose la distinzione, ancora oggi condivisa tra memoria semantica e memoria episodica: la prima si riferisce alla conoscenza relativa al significato delle singole parole e concetti, mentre la seconda archivia i ricordi connessi alle esperienze personali collocate in uno specifico contesto spaziale e temporale (Tulving, 1972).

Nel 1982 Mesulam afferma l'esistenza di uno spettro più ampio di disturbi progressivi del linguaggio in assenza di un substrato di demenza generalizzata, introducendo quindi il termine "Afasia Progressiva Primaria" (Mesulam, 1982).

Il termine "demenza semantica" è stato introdotto nel 1989 da Snowden e colleghi che hanno descritto tre pazienti con afasia fluente e deficit nella comprensione verbale e nella conoscenza relativa a fatti, persone ed oggetti (Snowden et al. 1989).

Nel 1922 venivano poi definite le caratteristiche di tale sindrome, con particolare attenzione al riscontro di atrofia bilaterale del lobo temporale anteriore, spesso asimmetrica e prevalente a sinistra (Hodges et al. 1992).

Epidemiologia

La sv-PPA rappresenta il 25% dei casi di FTLD e colpisce uomini e donne con un rapporto di 1:1 nella fascia di età 66-70 anni (Hodges et al. 2007).

Uno studio del 2010 condotto su un totale di 100 pazienti affetti da sv-PPA riporta casi in cui i primi sintomi sono comparsi in epoca più precoce, 49-50 anni, sebbene la diagnosi venga fatta a qualche anno di distanza dalla comparsa dei primi sintomi (Hodges et al. 2010).

Nello specifico, per quanto riguarda la popolazione italiana si possono desumere alcuni dati da uno studio di coorte di 68 pazienti affetti da PPA (di cui 19 con sv-PPA) afferenti al reparto di Neurologia dell'Ospedale Carreggi di Firenze dal 2011 al 2017. L'età media della diagnosi era di 70.3 +/- 9.1 anni con una leggera prevalenza maschile. Durante il follow up tre pazienti avevano perso il linguaggio in un tempo medio di 2.66 anni dalla diagnosi (Ferrari, Polito, Vannucchi et al. 2019).

Invece in uno studio condotto dal 1 Gennaio al 31 Dicembre 2017 su due province italiane (Brescia e Lecce) con una popolazione complessiva di 2.064.760 abitanti non sono stati riscontrati nuovi casi di sv-PPA (Logroscino, Piccininni, Binetti et al. 2019).

Caratteristiche cliniche peculiari

La sv-PPA condivide con la FTLD alcuni aspetti clinici ed il substrato istopatologico caratteristici, ma presenta delle caratteristiche cliniche peculiari che consentono di delinearla come un'entità autonoma.

Nei pazienti con svPPA vi è una progressiva perdita della conoscenza semantica, che comprende la comprensione e la concettualizzazione delle parole. Nella maggior parte dei casi la patologia si manifesta primariamente con un'incapacità di denominazione (disturbo anomico). Nelle fasi più

avanzate della malattia si assiste ad una progressiva sovrapposizione del quadro clinico a quello della bv-FTD, in particolare per quanto riguarda gli aspetti comportamentali.

Nonostante la compromissione del patrimonio semantico, questi pazienti riescono spesso a condurre agevolmente le comuni attività del vivere quotidiano; questo deriva dalla possibilità di una dissociazione tra il reperimento del nome dell'oggetto e del relativo uso: i pazienti spesso sono in grado di utilizzare correttamente l'oggetto pur non riuscendo a denominarlo (Knibb, Hodges, 2005).

La caratteristica più saliente nei pazienti con sv-PPA è un disturbo di linguaggio caratterizzato da eloquio fluente e grammaticalmente corretto, con numerose anomie e parafasie semantiche (Landin-Romero et al, 2016). I pazienti appaiono esitanti durante il discorso, è frequente l'utilizzo di circonlocuzioni, parole passe-partout o categorie superordinate (Pelle, Grossman, 2008).

I disturbi linguistici, nel corso della malattia possono progredire fino a produrre un discorso logorroico, privo di contenuto fino ad un franco mutismo o alla produzione limitata di stereotipie verbali (Landin-Romero et al, 2016).

Un'altra caratteristica chiave è l'alterata comprensione di parole singole, inizialmente il disturbo è limitato alle parole a più bassa frequenza d'uso e meno familiari per poi estendersi a parole d'uso comune. (Landin-Romero et al, 2016).

Appaiono coinvolti in maniera più significativa i nomi rispetto ai verbi e i concetti astratti rispetto a quelli concreti (si parla di inversione dell'effetto concretezza) (Pelle, Grossman, 2008; Bonner, Vesely, Price et al. 2009).

Per quanto concerne la comprensione e la produzione scritta possono essere osservate dislessia e disgrafia di superficie con errori riguardanti soprattutto parole con accentazione e/o pronuncia irregolare, in quanto, mancando l'accesso al sistema semantico che ne suggerisce il significato, il paziente utilizzerà i meccanismi di conversione grafema-fonema e le parole saranno lette esattamente come sono scritte (Leforce 2013, Knibb e Hodges, 2005).

La perdita della conoscenza concettuale è estesa, oltre che alla modalità verbale, anche ad altre modalità di presentazione di stimoli (la cosiddetta agnosia amodale) ed è indice di un danno diffuso a carico del network semantico (Landin-Romero et al, 2016). Risultano compromesse la capacità di riconoscimento dei singoli concetti (Bozeat, Lambon Ralph, Patterson, Garrard e Hodges, 2000), di volti famosi (Snowden, Thompson, Neary, 2004; Simons, Graham, Galton, Patterson, Hodges, 2001), delle voci (Luzzi et al. 2017), dei suoni ambientali non verbali (Bozeat et al. 2000), degli

odori (Luzzi et al. 2007) e degli stimoli tattili (Piwnica-Worms, Omar, Hailstone e Warren, 2010; Omar, Mahoney, Buckley e Warren, 2013).

La memoria episodica, soprattutto se valutata con test a basso carico concettuale o con utilizzo di materiale non verbale, risulta relativamente preservata.

Per la memoria autobiografica si evidenzia un gradiente decrescente a partire da quella recente fino ad arrivare a quella più remota (gradiente temporale invertito) dovuto ad una semantizzazione dei ricordi più lontani (Irish et al. 2016; Irish et al. 2011)

Appare alterata anche la capacità di proiettarsi nel futuro ed immaginare eventi, questo è attribuibile alla perdita della memoria semantica necessaria nei processi di simulazione futura (Irish et al. 2012; Viard et al. 2014).

Nelle fasi più avanzate di malattia spesso si va incontro a disturbi comportamentali: i pazienti manifestano tipicamente una marcata rigidità mentale ed atteggiamenti ossessivi (Landin-Romero et al, 2016; Rosen et al. 2006). Possono sviluppare un marcato interesse per determinate attività (ad esempio le parole crociate), per alcuni cibi o possono presentare stereotipie motorie (come il clockwatching) (Landin-Romero et al, 2016).

Anche la capacità di comprendere le emozioni degli altri e l'empatia vengono danneggiate con il progredire della malattia (Harciaiek, Cosentino, 2013)

Globalmente i disturbi comportamentali sono quelli che influiscono maggiormente sullo stress del caregiver ed il principale motivo di istituzionalizzazione del paziente (Landin-Romero et al, 2016).

Caratteristiche neuroradiologiche

Gli esami strumentali generalmente evidenziano un'atrofia asimmetrica tra i due emisferi, con coinvolgimento della regione fronto-mesiale, temporale anteriore e posteriore (Davies et al. 2005).

Nella maggior parte dei casi l'atrofia risulta prevalente all'emisfero sinistro, i pazienti presenteranno quindi una maggiore difficoltà nel linguaggio. Nei restanti casi, in cui l'atrofia è predominante nell'emisfero destro ci sarà un'evoluzione di malattia con una progressiva prosopagnosia (Knibb e Hodges, 2005).

Con il progredire della patologia ci sarà un coinvolgimento anche della corteccia cingolata, del talamo anteriore e dell'ippocampo, sono invece risparmiate le strutture afferenti al circuito di Papez. (Tan et al. 2014)

Criteri diagnostici

Nella **Tabella 6** sono elencati i criteri diagnostici correntemente accettati per la diagnosi di sv-PPA.

Criteri diagnostici per la variante semantica dell’Afasia Progressiva Primaria (Gorno Tempini et al. 2011)	
I	Diagnosi clinica di sv-PPA. Presenza di: A. Compromissione della denominazione B. Compromissione della comprensione di singole parole Presenza di almeno due fra: A. Compromissione del riconoscimento di oggetti, in particolare quelli poco familiari o a bassa frequenza d’uso B. Dislessia o disgrafia di superficie C. Conservazione della ripetizione D. Conservazione della produzione linguistica, nella componente grammaticale e articolatoria
II	Diagnosi di sv-PPA con supporto di neuroimaging. Presenza di: A. Criteri diagnostici per sv-PPA B. Neuroimaging che documenta (almeno uno): - Atrofia prevalente a livello del lobo temporale anteriore - Ipometabolismo prevalente a livello del lobo temporale anteriore alla PET o alla SPECT
III	Diagnosi di certezza sv-PPA. Deve essere presente il criterio A ed almeno uno degli altri due: A. Criteri diagnostici per la sv-PPA B. Evidenza istopatologica di una specifica patologia neurodegenerativa (ad esempio FTLD, AD) C. Presenza di mutazione genetica correlata con FTLD
Affinchè possa essere posta la diagnosi di PPA in tutte le sue varianti devono essere rispettati anche i criteri di inclusione ed esclusione per la diagnosi di PPA.	

Tabella 6. Criteri diagnostici per sv-PPA (Gorno Tempini, 2011).

Trattamento

Attualmente non esiste una terapia che sia in grado di modificare l'inesorabile decorso della patologia. Sono però disponibili numerosi farmaci, con efficacia variabile, che agiscono sui sintomi comportamentali (in particolare sui comportamenti compulsivi, l'apatia, la depressione, l'agitazione e la mancanza di empatia) (Tsai, Boxer, 2016).

Per la gestione dei sintomi tipici della patologia può risultare efficace un intervento centrato sul paziente e mirato al contesto familiare ed ambientale.

Il trattamento logopedico si è dimostrato utile per tutte le forme di PPA, compresa la sv-PPA. Le abilità mnesico-attentive e visuoperceptive risultano relativamente intatte nella sv-PPA, ciò consente di impostare un trattamento volto alla ricostruzione del vocabolario, partendo dai compiti di denominazione fino ad arrivare a compiti semanticamente più complessi (Savage et al. 2013).

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di tali terapie, seppure sembra sia limitata ai concetti riabilitati e non si estende a quelli che non sono stati oggetto di trattamento. Alcuni autori documentano un miglioramento della performance solo quando al paziente vengono fornite strategie che sfruttino le risorse semantiche residue o che sfruttino cues semantici. Altri autori affermano che l'efficacia del trattamento sia limitata alla denominazione di oggetti e non all'apprendimento delle diverse caratteristiche semantiche (Gravel Laflamme et al. 2012; Suárez Gonzalez et al. 2015; Milano et al. 2015; Savage et al 2014)

Terapie basate sul recupero lessicale hanno portato un miglioramento immediato del deficit linguistico ma tale guadagno tende a perdersi rapidamente al termine del training (Volkmer, Rogalski, Henry et al. 2019).

Altri interventi potenzialmente efficaci sono rappresentati dall'uso di strategie compensative (come l'utilizzo di gesti facilitatori durante la conversazione ed evitare di cambiare bruscamente l'argomento di conversazione) o dai gruppi educativi di supporto (Volkmer, Rogalski, Henry et al. 2019).

1.4 Il Sistema Semantico-Lessicale

La memoria semantica

La memoria semantica è una delle risorse della mente umana la cui funzione è quella di essere il magazzino personale delle conoscenze astratte che riguardano se stessi, l'ambiente e la conoscenza del mondo senza uno specifico riferimento nel tempo e nello spazio.

Questo dominio cognitivo è stato studiato intorno agli anni '70 da Tulving, grazie ad un lavoro di divisione della memoria dichiarativa in episodica e semantica. Quest'ultima viene definita come un dizionario mentale, "una conoscenza organizzata che una persona possiede riguardo le parole ed altri simboli verbali, il loro significato ed i loro riferimenti, le relazioni fra loro e riguardo le regole, le formule e gli algoritmi per la manipolazione di questi simboli, concetti e relazioni" (Tulving, 1972). In realtà il concetto di memoria semantica ha origini più antiche, infatti Carl Wernicke ad inizio '900, durante i suoi studi sulla neuroanatomia e sui disturbi del linguaggio aveva proposto che la conoscenza semantica derivasse dall'interazione tra rappresentazioni percettive modalità-specifiche degli oggetti e le parole usate per descrivere gli stessi attraverso aree associative della corteccia (Rogers, Lambon Ralph, Garrard et al. 2004).

Per citare le sue parole: "il concetto di rosa è composto da una rappresentazione mnesica tattile, un'immagine del tocco, nel territorio della corteccia somestesica. È anche composto dalla rappresentazione mnesica visiva localizzata nell'area visiva della corteccia. La continua ripetizione di sensazioni similari risulta in una così forte associazione tra queste differenti immagini mnesiche che la stimolazione di un solo senso dovuta all'oggetto è sufficiente per evocare il concetto dell'oggetto stesso. (...) Questa somma di rappresentazioni mnesiche strettamente associate deve raggiungere la coscienza affinché sia possibile non solo la percezione del suono della parola corrispondente ma anche la comprensione del suo significato. Seguendo il nostro modello interpretativo anatomico, postuliamo l'esistenza, affinché un tale processo sia possibile, che esistano dei tratti, fasci o connessioni anatomiche tra il centro della comprensione del linguaggio e le aree sensitive che partecipano alla formazione del concetto" (Wernicke, 1977).

La relazione tra conoscenza semantica e linguaggio è particolarmente complessa, tradizionalmente sono due le ipotesi che spiegano il loro collegamento: "words as mapping" e "words as cues" (Lupyan, Lewis, 2017). Nel primo caso le singole parole sono correlate a determinati concetti acquisiti indipendentemente dal linguaggio o presenti in maniera innata. Nella seconda ipotesi sono le parole stesse a contribuire alla rappresentazione del concetto, in rapporto bidirezionale con le esperienze sensoriali e motorie (Lupyan, Lewis, 2017). In particolare il linguaggio acquisirebbe un

input rilevante nel generare la conoscenza semantica di concetti astratti ma sarebbe meno efficace per quelli concreti (Lupyan, Lewis, 2017).

In merito alla memoria semantica non è ancora delineata con certezza la sua localizzazione neuro-anatomica (Vargha Khadem et al. 1997). L'ipotesi più accreditata è quella secondo cui la conoscenza semantica non ha una localizzazione precisa, ma è sottesa a network cerebrali variamente distribuiti a livello corticale. Le informazioni unimodali distribuite nelle varie aree cerebrali convergono a dare una rappresentazione completa e multimodale in corrispondenza dei lobi temporali.

Una metanalisi di 120 studi basati su immagini neurofunzionali acquisite mediante Risonanza Magnetica funzionale, ha evidenziato come aree attivate da compiti semantici il giro temporale medio, fusiforme ed angolare, la corteccia dorsale, ventromediale ed inferiore prefrontale, il giro cingolato posteriore e la corteccia paraippocampale (Binder, 2009).

Un'altra funzione che rientra nella memoria semantica è la cognizione sociale. L'uomo è in grado di creare complesse organizzazioni sociali e recenti studi neuroanatomici e neurofunzionali hanno evidenziato come aree specifiche cerebrali siano dedicate a questo compito (Ross, Olson, 2010; Olson, McCoy, Klobusicky, Ross, 2013).

La memoria semantica presiede anche la capacità di immaginare il futuro, che secondo Taylor e Scheiner può essere definita come costruzione immaginaria di eventi ipotetici o scenari (Taylor, Schneider, 1989).

Secondo una parte dell'attuale letteratura un ruolo fondamentale nell'immaginazione degli eventi è svolto dalla memoria episodica, tuttavia è stato recentemente ipotizzato che la memoria semantica rappresenti una guida in grado di facilitare il recupero delle tracce mnesiche e la capacità di immaginare il futuro. I soggetti affetti da alterazioni del network semantico non sarebbero quindi più in grado di integrare dettagli forniti dalla memoria episodica per costruire uno scenario coerente, né di simulare nuovi eventi che non possono essere ricavati dalle esperienze passate (Irish, Piguet, 2013).

Organizzazione del Sistema Semantico-Lessicale

Il modello di organizzazione del lessico attualmente preso in considerazione è quello elaborato da Caramazza nel 1988 (**Figura 1**). L'elaborazione della parola avviene in stadi distinti, la cui attivazione procede secondo un ordine spazio-temporale sequenziale in cui ogni modulo deve completare l'operazione affinché la parola possa essere elaborata dallo stadio successivo.

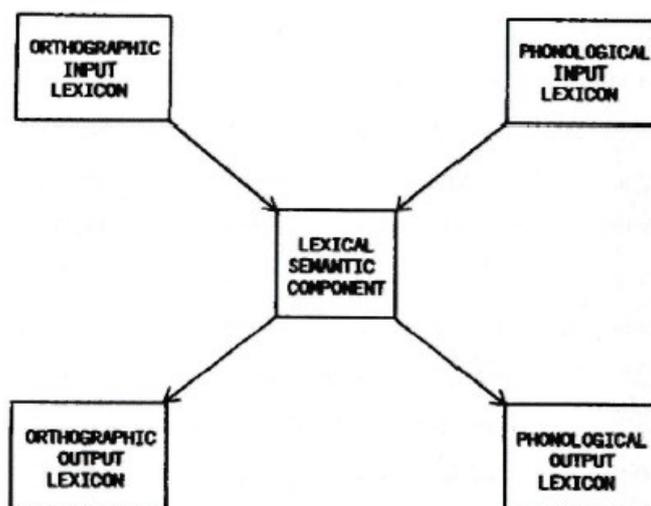


Figura 1. Rappresentazione del sistema semantico-lessicale secondo Caramazza, 1988.

Il modello proposto da Caramazza prevede:

- Una componente centrale, il sistema semantico, dove sono contenute le informazioni riguardanti il significato delle parole.
- Un livello di rappresentazione lessicale costituito da due componenti lessicali di input coinvolti nella comprensione delle parole
- Un livello di interpretazione lessicale costituito da due componenti lessicali di output attive durante i processi di produzione delle parole.

Le componenti di input e di output si distinguono in sottocomponenti a seconda della modalità di rappresentazione dello stimolo (fonologica o ortografica). Il lessico ortografico di input contiene la rappresentazione ortografica di parole, necessaria per riconoscere la sequenza di lettere durante la lettura. Il lessico fonologico di input contiene le informazioni sulla rappresentazione fonologica delle parole che è attiva durante il processo di comprensione verbale.

Il lessico ortografico di output contiene le informazioni sulla sequenza di grafemi necessari per scrivere la parola. Il lessico fonologico di output contiene le informazioni relative alla sequenza dei fonemi e alla posizione dell'accento per la produzione verbale di una parola (Caramazza, 1988).

Diversi studi condotti su pazienti afasici hanno permesso di spiegare alcuni aspetti relativi all'organizzazione interna delle varie componenti del sistema. Una delle ipotesi maggiormente condivisa è che all'interno del sistema semantico le rappresentazioni siano organizzate sulla base di categorie concettuali. Sono stati infatti osservati pazienti con disfunzioni selettive di specifiche categorie semantiche (come ad esempio esseri viventi e non viventi, animali, frutta e verdura), suggerendo un'organizzazione del sistema semantico-lessicale in diverse categorie variabilmente sovrapposte (Caramazza, Hillis, 1991).

Altri studi avanzano l'ipotesi che all'interno di ogni categoria il significato di uno stimolo sia costruito da un insieme di tratti semantici e ciò determina una relazione categoriale tra gli stimoli (per esempio, la rappresentazione semantica della parola "canarino" risulta costituita dai tratti: animale, domestico, uccello, ha le ali. **Figura 2**). Le parole che appartengono alla stessa categoria condividono più tratti semantici di quelle appartenenti a categorie diverse.

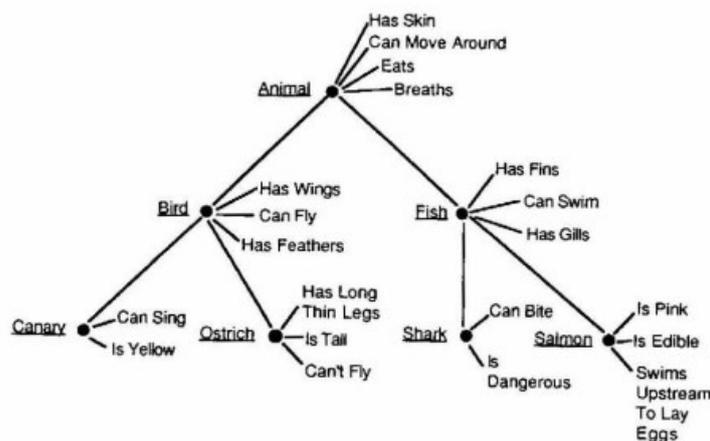


Figura 2. Rappresentazione della struttura gerarchica del sistema semantico (Collins, Quillian, 1969)

Secondo il lavoro di Warrington, la memoria semantica ha un'organizzazione gerarchica articolata in categorie più generali (sovraordinate) e categorie più specifiche (subordinate). Secondo questo modello gli attributi superordinati sono più resistenti al danno rispetto agli attributi subordinati (ad esempio albero-faggio) (Warrington, 1975). Inoltre gli elementi con più bassa frequenza d'uso risultano più suscettibili ad essere persi rispetto a quelli con maggiore frequenza (Warrington, Shallice, 1979).

Per quanto riguarda le componenti lessicali, anche al loro interno sembra esserci un'organizzazione peculiare. In ciascun ambito semantico-lessicale, infatti, le parole sarebbero organizzate in base alla frequenza d'uso e alla classe grammaticale. Per la frequenza d'uso è stato osservato che le parole ad alta frequenza hanno una soglia di attivazione più bassa rispetto a quelle a bassa frequenza,

richiedendo un livello di attivazione minore. Le parole ad alta frequenza d'uso vengono perciò reperite più facilmente.

È stato osservato come i pazienti possano presentare maggiore difficoltà a comprendere o produrre parole appartenenti a classi grammaticali differenti (nomi e verbi). Tali osservazioni suggeriscono che i nomi e i verbi sono rappresentati in sottocomponenti lessicali distinte che possono essere selettivamente danneggiate (Caramazza, Hillis, 1991).

Valutazione dei deficit semantici

Per parlare di disturbo semantico è necessaria la compresenza di disturbi della comprensione di singole parole e disturbi della produzione lessicale. Nella compromissione del sistema semantico-lessicale, infatti, la rappresentazione semantica della parola è danneggiata in modo tale da non poter distinguere stimoli che condividono alcune caratteristiche (tratti semantici) simili. Questo determina inevitabilmente la presenza di errori semantici sia in produzione che in comprensione (orale o scritta) (Mazzucchi, 2012).

I disturbi della produzione linguistica possono manifestarsi come anomalie nei compiti di denominazione, oppure nel reperimento di vocaboli nell'eloquio spontaneo. Il paziente può sopperire a queste difficoltà con circonlocuzioni o sostituendo la parola target con una correlata al target dal punto di vista fonemico (parafasia fonemica) o semantico (parafasia semantica).

La valutazione del deficit semantico deve essere sia qualitativa che quantitativa: è di fondamentale importanza che il colloquio con il paziente e il caregiver sia seguito da test neuropsicologici standardizzati per delineare il disturbo.

La valutazione del sistema semantico-lessicale prevede la somministrazione di prove di denominazione e comprensione con distrattori semantici, per poter analizzare gli errori compiuti dal paziente nelle diverse modalità linguistiche e ricavare informazioni sulla componente a cui indirizzare l'intervento riabilitativo. Tra i test in grado di approfondire tale disturbo ricordiamo la "Batteria semantica Laiacona" (Laiacona et al. 2003) e il test "Piramidi e Palme" (validazione italiana di Gamboz et al. 2009).

La **Batteria semantica di Laiacona** (Laiacona et al. 1993) è un test neuropsicologico che consente di indagare la conoscenza semantica di 80 items appartenenti a categorie diverse.

Il **test Piramidi e Palme** (Howard, Patterson, 1992) è una batteria neuropsicologica in cui vengono presentati uno stimolo target e altri quattro stimoli di cui uno semanticamente correlato al target (che il soggetto dovrà individuare).

Gli stimoli possono essere presentati sotto forma di parola (versione verbale) o sotto forma di immagini (versione figurata, **Figura 3**). Si è osservato come, sebbene spesso la compromissione risulti simile in entrambe le versioni, in alcuni casi possono presentarsi differenze tra le prove verbali e quelle non verbali. In particolare, pazienti con una maggiore compromissione del lobo temporale di sinistra mostreranno performance peggiori nelle prove verbali, al contrario pazienti con maggiore compromissione del lobo temporale di destra mostreranno performance peggiori nelle prove figurate (Snowden, 1999).

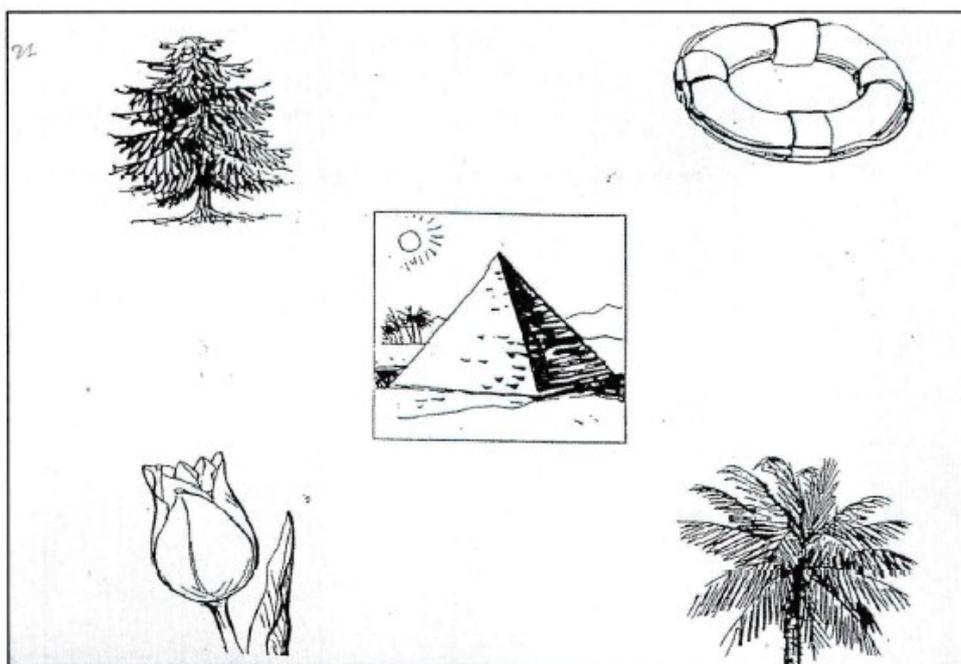


Figura 3. Esempio di item della versione figurata della batteria Piramidi e Palme.

Principi teorici del trattamento logopedico dei deficit semantico-lessicali

Di seguito sono riportati i principi generali di trattamento e le tecniche utilizzate per la riabilitazione del sistema semantico-lessicale. È opportuno però sottolineare che tali tecniche di trattamento sono utilizzate, nella maggior parte dei casi, in pazienti con disturbi afasici di origine lesionale (esiti di trauma cranico, esiti di disturbo cerebrovascolare) e non per patologie a base neurodegenerativa. Per tale motivo non esistono in letteratura forti evidenze di efficacia di un tale trattamento nei pazienti affetti da sv-PPA.

Data l'organizzazione categoriale del sistema semantico è opportuno verificare, in primo luogo, se esiste una differenza significativa nell'elaborazione di stimoli appartenenti a categorie diverse in prove di comprensione e produzione. La presenza di errori semantici nelle due prove conferma una compromissione del sistema semantico-lessicale. Le modalità di intervento sono calibrate sul singolo paziente e devono tenere conto del grado e del tipo di compromissione. Qualora fosse presente una dissociazione nell'elaborazione delle diverse categorie di stimoli, il trattamento sarà primariamente indirizzato alle classi maggiormente compromesse.

Il sistema semantico-lessicale è un sistema di codifica concettuale, e non puramente linguistico, pertanto, per il trattamento di eventuali deficit è possibile utilizzare materiale concreto, materiale figurato o materiale verbale. La scelta dipende dalla gravità del disturbo: tanto più il danno è grave tanto maggiore sarà la necessità del paziente di avere oggetti concreti. Il materiale concreto infatti può essere toccato, manipolato e utilizzato e permette uno scambio più interattivo tra terapeuta e paziente. L'utilizzo di figure che veicolano un significato permette al paziente di visualizzare le caratteristiche strutturali dello stimolo e quindi di attivare informazioni semantiche che possono risultare utili per rafforzare il concetto. Il materiale verbale invece si utilizza nel caso di un danno minore in quanto richiede l'attivazione di un maggiore numero di informazioni semantiche per risalire all'oggetto in questione.

Una delle attività che possono essere proposte per la riabilitazione del sistema semantico-lessicale è quella di classificazione degli stimoli secondo un ordine crescente di complessità. Ad esempio, può essere selezionata una categoria di stimoli (animali) e si può chiedere al paziente di suddividerla in due sottocategorie (animali terrestri e acquatici). Successivamente all'interno di ciascuna delle sottocategorie si chiederà al paziente di individuare altre classificazioni a seconda di diverse caratteristiche semantiche (animali domestici e selvaggi, pesci e molluschi) (Mazzucchi, 2012).

Al fine di aiutare il paziente a recuperare informazioni semantiche si può chiedere di manipolare o utilizzare l'oggetto concreto, nel caso in cui questo non fosse possibile si può chiedere di mimare l'uso dello stesso, anche per poter verificare se il soggetto ha conservato quel tipo di informazione.

Un altro modo per verificare quali tratti semantici siano mantenuti dal paziente è quello di chiedergli di disegnare i diversi oggetti. Far disegnare a memoria, correggere e invitare il paziente a riflettere sui tratti mancanti, far disegnare su copia e poi di nuovo a memoria sono delle strategie utili che permettono al paziente di ricostruire le informazioni che aveva perso.

Per la ricostruzione dei campi semantici possono essere utilizzate anche attività di categorizzazione semplice e complessa. È opportuno scegliere un insieme di stimoli e chiedere al paziente di suddividerli in macrocategorie a seconda dei tratti semantici degli elementi. Inizialmente gli stimoli devono essere proposti singolarmente, in una fase più avanzata di trattamento è possibile proporre due o tre stimoli contemporaneamente, tutti appartenenti alla stessa categoria semantica, in modo da invitare il paziente a riflettere sulle analogie e sulle differenze.

Se la produzione verbale del paziente non risulta compromessa si può chiedere di dare una definizione dello stimolo target. Se, al contrario, la produzione del paziente appare difficoltosa, si possono porre delle domande chiuse con risposte multiple relative ai tratti semantici del singolo concetto. (Mazzucchi, 2012).

Qualora il deficit fosse specifico per un determinato criterio semantico (ad esempio la grandezza) è possibile proporre attività di ordinamento di figure in cui il soggetto dovrà ordinare le immagini, rappresentanti oggetti di diverse categorie, dallo stimolo più piccolo al più grande o viceversa.

Altre attività che possono essere proposte sono la scelta per criterio e la scelta per esclusione. Nel primo caso si chiede al paziente di identificare tutti gli stimoli accomunati dalla stessa caratteristica; nella scelta per esclusione invece vengono forniti una serie di stimoli accomunati da alcuni tratti semantici e il soggetto dovrà trovare l'elemento che si differenzia dagli altri (cioè privo di correlazione semantica).

Alcuni autori hanno sperimentato la riabilitazione del linguaggio su casi singoli di sv-PPA. Funnell nel 1995 suggerì che nella demenza semantica era possibile il riapprendimento del vocabolario. La sua paziente, a seguito di esercizi di denominazione e con l'utilizzo di descrizioni scritte, aveva riacquisito i nomi di sei vegetali (nomi che avrebbe facilmente prodotto prima della malattia ma che ora aveva dimenticato) (Graham et al. 1999).

Nel caso di un ex chirurgo, affetto da sv-PPA è stato svolto un trattamento intensivo con compiti di denominazione, descrizione di immagini e fluenza verbale per cue semantico. Nel paziente è stato documentato un miglioramento della performance dopo il training, che veniva però perso una volta terminata la riabilitazione (Graham et al. 1999).

Un altro paziente, dell'età di 63 anni, affetto da sv-PPA è stato trattato ponendo delle etichette con il nome e una breve descrizione vicino agli oggetti presenti nell'abitazione. Al paziente veniva chiesto di leggere quotidianamente tali etichette. Anche in questo caso sono stati osservati dei miglioramenti per i concetti trattati ma solo a breve termine (Jokel et al. 2002). Successivamente lo studio è stato completato trattando in modo analogo anche i concetti che il paziente poteva ancora comprendere e

denominare: questo ha permesso di valutare l'influenza della pratica sulla conservazione di parole che sembravano intatte all'inizio dell'indagine. I risultati ottenuti hanno consentito di ipotizzare un potenziale ruolo benefico del trattamento riabilitativo, seppur limitato nel breve termine, in termini di rallentamento di progressione dei disturbi semantico-lessicali (Jockel 2006).

In conclusione, diversi autori sono concordi nel ritenere che il trattamento riabilitativo svolga un effetto benefico nel corso delle sedute ed a breve termine. Alcuni autori ipotizzano che il miglioramento delle performance sia ascrivibile, almeno in parte, al contributo fornito dalla memoria episodica, che solitamente è conservata, a quella semantica, e che potrebbe quindi rappresentare semplicemente il risultato di un'attività di memorizzazione (Graham et al. 2001).

2. Obiettivo dello studio

La variante semantica dell'Afasia Progressiva Primaria, come descritto nel precedente capitolo, è caratterizzata da una graduale compromissione del Sistema Semantico Lessicale, ed ha un impatto importante negli ambiti di vita sociale e lavorativa del soggetto che ne è affetto e della sua famiglia. I pazienti con tale patologia, almeno nelle prime fasi di malattia, manifestano un disturbo linguistico con una globale conservazione dei restanti domini cognitivi. Questo ci consente di ipotizzare come la possibilità di riabilitare i concetti persi possa influire positivamente sulla qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie.

L'obiettivo dello studio è dunque quello di valutare l'efficacia di un trattamento riabilitativo mirato al Sistema Semantico-Lessicale in pazienti con sv-PPA, al fine di stabilire se tale strumento possa rappresentare una valida strategia terapeutica, che influisca in senso positivo sia sull'evoluzione della sintomatologia cognitiva, rallentandone il declino, che sulla qualità di vita del paziente.

3. Materiali e metodi

Campione in studio

Per questo studio è stato reclutato un paziente con diagnosi di sv-PPA, effettuata secondo i criteri diagnostici correntemente in uso e descritti nel capitolo 1.3 (Gorno-Tempini, 2011).

Il paziente L.M, di sesso maschile, ha 74 anni, è di nazionalità italiana ed ha una scolarità di 5 anni, è attualmente pensionato.

Viene riferito un disturbo di linguaggio caratterizzato da anomalie esordite da alcuni anni cui si associano lievi modificazioni caratteriali.

L'esame di neuroimaging strutturale (RM encefalo) documenta una modesta diffusa iperintensità di segnale in sede periventricolare e qualche minima alterazione del segnale rilevabile anche a livello sottocorticale in un quadro riferibile ad iniziali fatti di sofferenza vascolare cronica. Non si osserva dilatazione del sistema ventricolare e degli spazi subaracnoidei. Permane normale l'aspetto del tronco encefalico e del parenchima cerebellare.

Lo studio funzionale cui il paziente è stato sottoposto (PET encefalo amiloide) documenta scarsa/assente captazione del radiotracciante in tutte le regioni corticali del cervello (lobi frontali, cingolo posteriore e cuneo, lobi temporali e parietali e striato).

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

- Stato cognitivo globale: Mini Mental State Examination (MMSE), (Folstein et al. 1975)
- Capacità logico deduttive: Matrici Progressive Colorate di Raven (MPR, Raven, 1965).
- Attenzione e capacità esecutive: Sequenze motorie di Luria (Piccirilli et al. 1989).
- Memoria per materiale verbale e spaziale: Rievocazione a breve e lungo termine della figura B di Rey (Spinnler e Tognoni, 1987; Luzzi et al. 2011).
- Abilità visuo-spaziali: Copia della figura complessa B di Rey (Spinnler e Tognoni, 1987; Luzzi et al. 2011).
- Prassia ideomotoria (De Renzi e Faglioni, 1996)
- Linguaggio: Prove di denominazione, comprensione e lettura (secondo Snowden et al.)
- Conoscenza semantica: Batteria Semantica di Laiacona (Laiacona et al, 1994)

- Gnosie: Test di figure sovrapposte di L. Ghent (Della Sala, 1995), Riconoscimento dei volti famosi (Rizzo et al. 2002).
- Autonomia funzionale: Activities of Daily Living (ADL), Instrumental Activities of Daily Living (IADL), (Katz et al. 1963).

Il paziente è stato sottoposto ad accertamenti laboratoristici comprensivi di esami ematici di routine, dosaggio di vitamina B12, folati, funzionalità tiroidea, omocisteina, lue screening e genotipizzazione APO E volti ad escludere cause secondarie di deterioramento cognitivo.

Inoltre, sono stati effettuati Elettrocardiogramma (ECG), Elettroencefalogramma (EEG) ed EcoDoppler dei vasi epiaortici.

Batteria Semantica di Laiacona

La Batteria Semantica di Laiacona è un test neuropsicologico che consente di indagare la conoscenza semantica di 80 items, organizzati in otto categorie, di cui cinque appartenenti ad “oggetti inanimati” (utensili, arredamento, mezzi di trasporto, parti del corpo e strumenti musicali) e tre appartenenti ad “oggetti animati” (animali, frutta e vegetali) (Laiacona et al. 1993).

La Batteria si compone di quattro prove, illustrate di seguito:

- 1) Denominazione: viene chiesto al paziente di denominare le 80 figure che vengono presentate visivamente. (**Figura 4**)

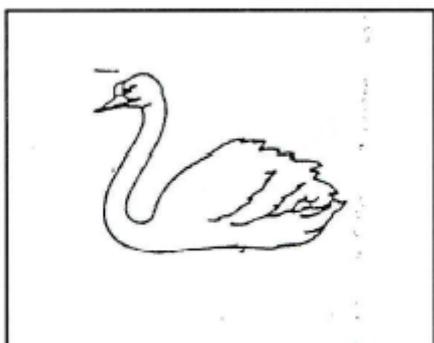


Figura 4. Esempio di item (Cigno) nella prova di denominazione.

- 2) Comprensione verbale inter-categorie: vengono presentati 80 fogli, ciascuno con 5 figure appartenenti a diverse categorie semantiche. Il soggetto deve indicare la figura corrispondente al target letto dall'esaminatore. (**Figura 5**)

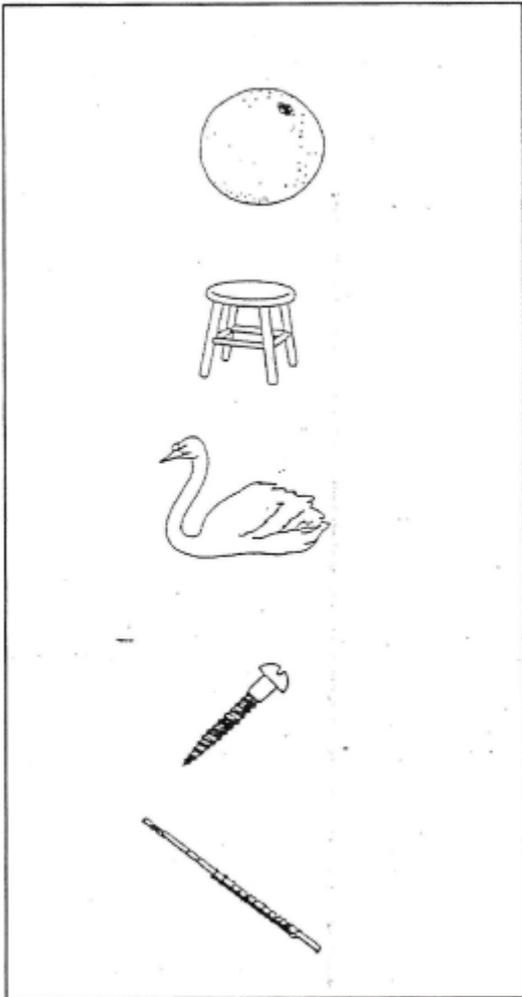


Figura 5. Esempio di item (Cigno) nella prova di comprensione inter-categoriale.

- 3) Comprensione verbale intra-categorie: la prova è analoga alla precedente, ma in questo caso le 5 figure appartengono tutte alla stessa categoria semantica. (**Figura 6**)

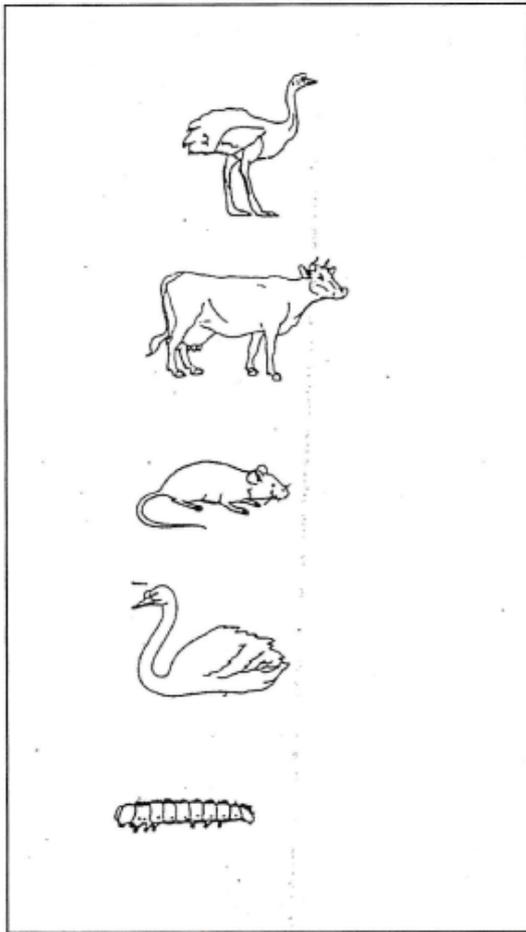


Figura 6. Esempio di item (Cigno) nella prova di comprensione intra-categoriale.

- 4) Questionario sulla conoscenza semantica: in questa prova per ogni item vengono poste oralmente cinque domande relative ai tratti semantici dello stimolo, ognuna accompagnata da tre opzioni di risposta, tra le quali il paziente deve scegliere quella corretta. (**Figura 7**)

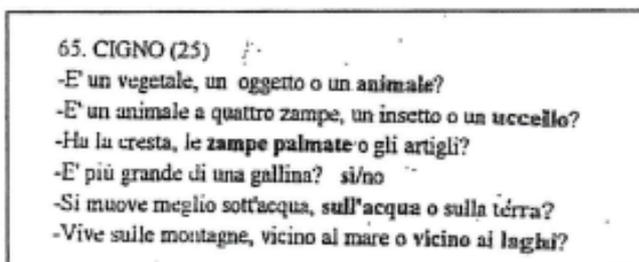


Figura 7. Esempio di item (Cigno) nel questionario sulla conoscenza semantica.

Questionario per l'impatto del trattamento nelle attività di vita quotidiana

Al fine di valutare se, oltre ad un eventuale apprendimento degli items riabilitati, si assista ad una generalizzazione del recupero nei diversi aspetti quotidiani è stato ideato un questionario semistrutturato (riportato di seguito).

Il questionario è volto ad analizzare e quantificare l'impatto del trattamento riabilitativo nella vita quotidiana ed eventuali cambiamenti, in senso migliorativo o peggiorativo, percepiti dal paziente e dai suoi familiari.

Si compone di 9 domande che indagano l'attitudine comunicativa, il linguaggio, aspetti indirettamente legati alla componente linguistica, le relazioni interpersonali e il comportamento. L'ultima domanda richiede al paziente o ai suoi familiari un giudizio complessivo relativamente all'esperienza vissuta.

Inoltre, è stata aggiunta la voce "Note", per indagare altri cambiamenti percepiti dal paziente o dai familiari, non presi in considerazione all'interno del questionario.

Ciascuna domanda prevede una risposta compresa tra -3 e +3, sulla base del cambiamento percepito a seguito della riabilitazione; una risposta negativa indica un peggioramento (-3: grave peggioramento, -2: discreto peggioramento, -1: lieve peggioramento), lo 0 indica nessun cambiamento e una risposta positiva indica un miglioramento (+1: lieve miglioramento, +2: discreto miglioramento, +3: buon miglioramento).

Questionario per l'impatto del trattamento nelle attività di vita quotidiana

-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
Grave peggioramento	Discreto peggioramento	Lieve peggioramento	Nessun cambiamento	Lieve miglioramento	Discreto miglioramento	Buon miglioramento

1. Ha notato cambiamenti nell'attitudine comunicativa?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	---	---

2. Ha notato cambiamenti nella gestione dello stress e della frustrazione durante la conversazione?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	---	---

3. Ha notato cambiamenti, dal punto di vista linguistico, nella comprensione?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	---	---

4. Ha notato cambiamenti, dal punto di vista linguistico, nella denominazione?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	---	---

5. Ha notato cambiamenti relativamente ad aspetti legati indirettamente alla componente linguistica? (es. apparecchiare la tavola, per maggiore facilità nel riconoscimento di oggetti)

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	---	---

6. Ha notato cambiamenti nelle attività di vita quotidiana?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	---	---

7. Ha notato cambiamenti nelle relazioni interpersonali (con familiari, amici ecc.)?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	---	---

8. Ha notato cambiamenti comportamentali (ansia, depressione ecc.)?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	---	---

9. Come valuta, nel complesso, l'esperienza in una scala che va da -3 a +3 (dove -3: totalmente negativa, +3: totalmente positiva)?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	---	---

Note:

Razionale del trattamento

Per la pianificazione del trattamento riabilitativo sono state prese in considerazione le prestazioni ottenute dal paziente nella Batteria Semantica di Laiacona alla valutazione neuropsicologica di base.

Dall'analisi dei risultati ottenuti si osservano delle prestazioni deficitarie nella prova di denominazione e di riconoscimento verbale intra-categoriale (comprensione verbale 2).

La comprensione verbale inter-categoriale (comprensione verbale 1) invece risulta adeguata. Pertanto, ai fini del trattamento, si è deciso di prendere in esame le performance ottenute nella prova di denominazione e nella comprensione verbale 2.

Sono stati esclusi dal trattamento tutti gli items che il paziente ha denominato correttamente alla valutazione di base. I restanti items sono stati suddivisi in due gruppi, in base alla gravità della compromissione.

Tra gli items verosimilmente più gravi sono stati inclusi quelli con una compromissione sia lessicale che nel riconoscimento, quindi gli stimoli in cui il paziente ha presentato un deficit sia nella prova di denominazione che nella prova di comprensione intra-categoriale.

Tra gli items meno gravi sono stati invece inclusi quelli con una compromissione lessicale, quindi gli stimoli in cui il paziente ha presentato un deficit esclusivamente nella denominazione.

Per poter identificare l'impatto del trattamento riabilitativo sull'apprendimento dei concetti sono stati riabilitati, secondo le modalità illustrate di seguito, 10 degli items con una compromissione maggiore (sia lessicale che in comprensione) e 30 degli item con una compromissione minore (solo lessicale). Gli stimoli selezionati sono bilanciati tra le diverse categorie, limitatamente alla variabilità. Per la scelta degli item da riabilitare sono stati presi in considerazione anche i risultati ottenuti alla somministrazione del questionario sulla conoscenza semantica contenuto nella Batteria Semantica di Laiacona.

A scopo esemplificativo, nella **Tabella 7** vengono riportati i risultati della valutazione iniziale del paziente nelle prove di denominazione e comprensione intra-categoriale (comprensione verbale 2) e la scelta degli items da riabilitare, suddivisi per categoria. Lo 0 indica un item non denominato o denominato in modo scorretto e/o non compreso, l'1 indica un item denominato correttamente e/o compreso.

Categoria: UTENSILI				
Item	Denominazione	Comprensione verbale 2	Riabilitato	Non riabilitato
Pinza	0	0	X	
Cacciavite	0	1	X	
Sega	0	1	X	
Vite	0	1		X
Chiave inglese	0	1		X
Scalpello	0	0		X
Scure	0	0		X
Forbice	0	1	X	
Martello	1	1		X
Chiodo	0	1	X	
Categoria: VERDURA				
Items	Denominazione	Comprensione verbale 2	Riabilitato	Non riabilitato
Sedano	0	1		X
Pannocchia	0	1		X
Cipolla	0	0	X	
Peperone	0	0		X
Carciofo	0	1		X
Asparago	0	0		X
Fungo	0	1	X	
Carota	0	1	X	
Insalata	0	1	X	
Pomodoro	0	1	X	

Tabella 7. Risultati della valutazione iniziale e items riabilitati e non riabilitati suddivisi per categoria (continua)

Categoria: ANIMALI				
Items	Denominazione	Comprensione verbale 2	Riabilitato	Non riabilitato
Giraffa	0	0	X	
Cammello	0	0	X	
Struzzo	0	0		X
Rana	0	1	X	
Cigno	0	0		X
Bruco	0	1		X
Mucca	0	1	X	
Gallo	1	1		X
Farfalla	0	1	X	
Topo	0	1	X	
Categoria: STRUMENTI MUSICALI				
Items	Denominazione	Comprensione verbale 2	Riabilitato	Non riabilitato
Tamburo	0	1	X	
Arpa	0	1		X
Corno	0	1		X
Fisarmonica	0	1		X
Violino	0	0	X	
Chitarra	0	1	X	
Flauto	0	0		X
Tromba	0	1	X	
Pianoforte	1	1		X
Campana	0	1	X	

Tabella 7. Risultati della valutazione iniziale e items riabilitati e non riabilitati suddivisi per categoria (continua).

Categoria: FRUTTA				
Items	Denominazione	Comprensione verbale 2	Riabilitato	Non riabilitato
Banana	1	1		X
Anguria	0	1	X	
Ananas	0	1		X
Ciliegia	0	1	X	
Pera	0	1	X	
Fragola	0	0	X	
Limone	0	1	X	
Mela	0	0	X	
Uva	0	1		X
Arancia	0	0		X
Categoria: MEZZI DI TRASPORTO				
Items	Denominazione	Comprensione verbale 2	Riabilitato	Non riabilitato
Autobus	1	1		X
Elicottero	0	1	X	
Slitta	0	1	X	
Barca a vela	0	1	X	
Camion	1	1		X
Aeroplano	1	1		X
Bicicletta	1	1		X
Motocicletta	1	1		X
Automobile	1	1		X
Treno	0	1	X	

Tabella 7. Risultati della valutazione iniziale e items riabilitati e non riabilitati suddivisi per categoria (continua).

Categoria: ARREDAMENTO				
Items	Denominazione	Comprensione verbale 2	Riabilitato	Non riabilitato
Sgabello	0	1	X	
Sedia a dondolo	0	1	X	
Scrivania	0	1	X	
Cassettone	0	1		X
Lampada	0	1		X
Divano	0	0	X	
Sedia	1	1		X
Vaso	0	1	X	
Tavolo	0	1		X
Letto	1	1		X
Categoria: PARTI DEL CORPO				
Items	Denominazione	Comprensione verbale 2	Riabilitato	Non riabilitato
Labbra	0	0	X	
Orecchio	1	1		X
Naso	0	1	X	
Dito	1	1		X
Capelli	0	1	X	
Gamba	1	1		X
Braccio	0	0	X	
Piede	1	1		X
Occhio	1	1		X
Mano	1	1		X

Tabella 7. Risultati della valutazione iniziale e items riabilitati e non riabilitati suddivisi per categoria.

Il paziente è stato trattato con sedute a frequenza trisettimanale della durata di circa 45 minuti, per un totale di 12 sedute.

Sono state poi eseguite tre valutazioni di follow-up, una a quattro giorni dalla fine del trattamento (primo follow-up), una dopo un mese (secondo follow-up) e una dopo tre mesi (terzo follow-up).

In tutte le sedute di follow-up il paziente è stato valutato tramite la somministrazione, nell'ordine prestabilito, delle prove di denominazione, comprensione inter-categoriale e comprensione intra-categoriale contenute nella Batteria Semantica di Laiacona.

Inoltre, alla fine della riabilitazione è stato somministrato telefonicamente il questionario per l'impatto del trattamento riabilitativo sulle attività di vita quotidiana, sia al paziente che al suo caregiver (moglie).

Batteria sperimentale

Come precedentemente illustrato, gli item utilizzati nella riabilitazione del paziente corrispondono a stimoli contenuti nella Batteria Semantica di Laiacona. Il materiale utilizzato per il trattamento consiste in cartoncini contenenti le diverse immagini corrispondenti ai concetti da riabilitare.

Per la preparazione del materiale sono state scelte immagini raffiguranti il solo oggetto da riabilitare, senza altri distrattori o stimoli che potessero facilitarne il riconoscimento o suggerirne le modalità d'uso o la funzione.

Per alcuni item sono state preparate più immagini in modo da fornire al paziente più esempi dello stesso oggetto (**Figura 8**).



Figura 8. Esempi di immagini utilizzate nel trattamento.

Per ciascun item sono state proposte più immagini raffiguranti l'oggetto in diverse prospettive (Figura 9).



Figura 9. Esempi di immagini utilizzate nel trattamento.

Dove possibile sono state proposte immagini dell'oggetto aperto (in particolare per le categorie frutta e verdura) o dello stesso oggetto raffigurato con colori diversi (Figura 10, Figura 11).

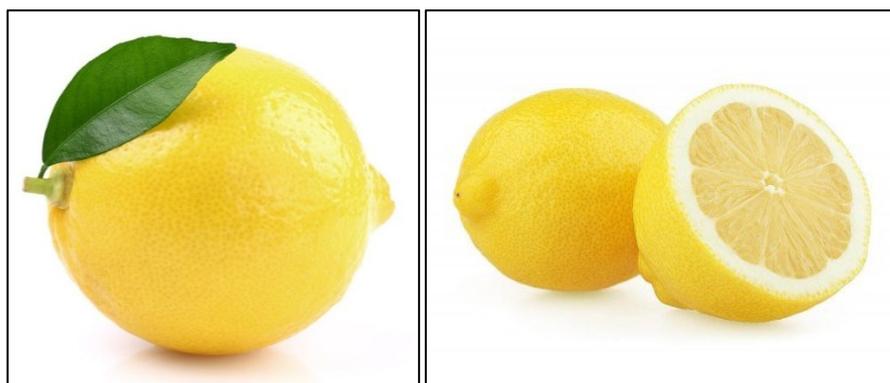


Figura 10. Esempi di immagini utilizzate nel trattamento.

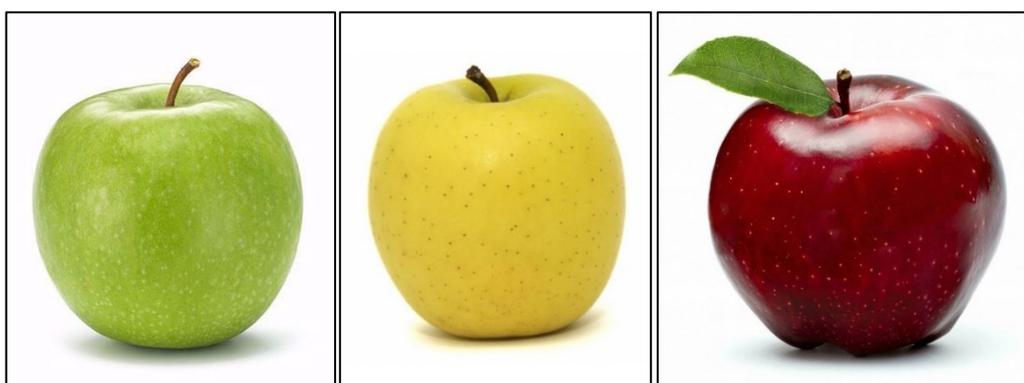


Figura 11. Esempi di immagini utilizzate nel trattamento.

Nella **prima seduta** di trattamento è stato proposto un lavoro di comprensione di stimoli dapprima appartenenti a categorie diverse poi appartenenti alla stessa categoria. Sono stati forniti al paziente diversi stimoli e gli veniva chiesto di individuare uno stimolo target.

Nel riconoscimento degli stimoli appartenenti a diverse categorie il paziente non ha mostrato difficoltà, pertanto, gli è stato chiesto di riconoscere stimoli appartenenti alla stessa categoria. Il lavoro in comprensione è stato associato ad un esercizio di rievocazione dei tratti semantici peculiari dei singoli items tramite domande chiuse a risposta multipla.

Nella **seconda seduta** di trattamento è stato proposto un lavoro di categorizzazione semplice e complessa degli stimoli. Sono stati forniti al paziente stimoli appartenenti a due diverse macrocategorie (ad esempio cibo e animali), chiedendo di suddividerli secondo le categorie semantiche di appartenenza. Il paziente non ha mostrato particolari difficoltà in questa attività di categorizzazione semplice, pertanto, gli è stato chiesto di suddividere ulteriormente gli item in due sottocategorie, prendendo in considerazione le caratteristiche semantiche peculiari di ciascun item (ad esempio frutta e verdura per la macrocategoria cibo e terrestri e acquatici per la macrocategoria animali).

La stessa attività è stata proposta per gli item appartenenti alle altre categorie (ad esempio “utensili” e “arredamento”). Anche in questo caso è stato chiesto al paziente, dapprima di suddividere gli item in macrocategorie e successivamente di individuare altre due sottocategorie.

Nella **terza seduta** di trattamento è stata proposta un'attività di scelta per esclusione progressivamente più complessa. Dopo aver fornito al paziente un totale di cinque elementi, di cui quattro appartenenti alla stessa categoria ed uno appartenente ad una categoria diversa gli è stato chiesto di identificare quest'ultimo. Il paziente non ha mostrato difficoltà nell'attività, quindi è stato proposto un lavoro di esclusione più complesso.

Venivano forniti al paziente diversi stimoli appartenenti alla stessa categoria semantica, e gli veniva chiesto di indicare l'item “intruso” e di motivare la sua risposta. Ad esempio, per la categoria animali, sono stati forniti al paziente i cartoncini raffiguranti: giraffa, rana, mucca, farfalla, topo, e il paziente ha indicato la farfalla come item da escludere, perché è l'unico animale che vola.

Nella **quarta seduta** di trattamento il lavoro è stato orientato verso la rievocazione dei tratti semantici peculiari dei diversi item. Venivano poste al paziente domande relative ai tratti semantici dei singoli item, chiedendogli di descrivere l'oggetto o di mimarne l'uso.

In un primo momento il paziente è stato guidato nella rievocazione, tramite domande chiuse a risposta multipla, poi gli sono state poste domande aperte relative ai singoli item.

Nella **quinta seduta** è stato chiesto al paziente di disegnare diversi item per indagare quali tratti semantici fossero ancora conservati. Gli è stato chiesto inoltre di associare all'oggetto il colore adeguato, il paziente ha mostrato alcune difficoltà nella scelta e nella denominazione dei colori.

Nella **Figura 12** sono riportati alcuni esempi dei disegni prodotti dal paziente.



Figura 12. Alcuni esempi di disegni prodotti dal paziente su richiesta verbale.

Nella **sesta seduta** di trattamento è stato proposto nuovamente un lavoro di comprensione con un numero sempre maggiore di stimoli. A questo è stato associato un lavoro di rievocazione dei tratti semantici caratteristici dei diversi stimoli target.

Nella **settima seduta** è stato chiesto al paziente di denominare i diversi item proposti. Il paziente necessitava di cues fonologici o grafemici per riuscire a recuperare il nome dell'oggetto proposto:

sono state suggerite quindi le iniziali o le prime sillabe della parola in modo da facilitare l'accesso lessicale. Nonostante ciò talvolta il paziente produceva dei neologismi. Alla denominazione è stato associato un lavoro di rievocazione dei tratti semantici caratteristici degli stimoli target, tramite domande aperte relative alle caratteristiche fisiche degli oggetti, al loro utilizzo e al contesto in cui generalmente si trovavano.

Nell'**ottava seduta** è stata riproposta l'attività di disegno su richiesta verbale, invitando il paziente a riflettere sulle caratteristiche dei diversi oggetti, associata ad una attività di denominazione degli stessi.

Nella **nona seduta** è stato continuato il lavoro in comprensione con un numero sempre maggiore di stimoli associato alla denominazione degli stessi. Il paziente necessitava di cues ortografici o fonologici per riuscire a denominare correttamente gli oggetti.

Nella **decima seduta** è stata fornita una tabella, divisa in otto categorie, all'interno della quale veniva chiesto di scrivere al posto giusto i nomi degli stimoli, dopo averli denominati.

Le **sedute undicesima e dodicesima** si sono articolate secondo modalità simili e sono state incentrate soprattutto sulle attività di denominazione e sulla rievocazione dei tratti semantici caratteristici dei singoli item. Per la denominazione il paziente aveva bisogno di cues fonologici o ortografici e talvolta la produzione comprendeva parafasie fonemiche e conduite d'approches.

4. Risultati

Valutazione del background neuropsicologico

Nella **Tabella 8** è riportata la descrizione dettagliata delle performance ottenute dal paziente in studio nella valutazione relativa al background neuropsicologico.

Test per la valutazione del background neuropsicologico.	Punteggio grezzo	Punteggio equivalente	Fascia di prestazione
Stato cognitivo generale			
MMSE	28/30		Normale
- Subset di orientamento	10/10		
- Subset di registrazione	3/3		
- Subset di attenzione e calcolo	5/5		
- Subset di richiamo	1/3		
- Subset di linguaggio	8/8		
- Subset di copia	1/1		
Capacità logico deduttive			
Matrici Progressive Colorate di Raven	22/36	2	Normale
Attenzione e capacità esecutive			
Luria Motor Sequence	49/50		Normale
Memoria immediata			
Rievocazione della figura complessa di Rey	16/31	1	Borderline
Memoria a lungo termine			
Rievocazione della figura complessa di Rey	18/31	1	Borderline
Abilità visuo-spaziali			
Copia della figura complessa B di Rey	30/31	2	Normale
Prassie			
Prassia ideomotoria (mano dominante)	20/20	4	Normale
Prassia ideomotoria (mano non dominante)	20/20	4	Normale
Linguaggio			
Prova di denominazione	23/40		Alterato
Prova di comprensione	34/40		Alterato
Prova di lettura	40/40		Normale

Tabella 8. Valutazione del background neuropsicologico (continua)

Gnosie			
Test delle figure sovrapposte di L.G.	4/9		Alterata
Riconoscimento di volti famosi	16/20		*
Autonomia funzionale			
Activities of Daily Living (ADL)	6/6		Normale
Instrumental Activities of Daily Living (IADL)	5/5		Normale

*frequenti anomie e sfumato disturbo di riconoscimento.

Tabella 8. Valutazione del background neuropsicologico

L'esame neuropsicologico mostra una compromissione del sistema semantico con alterazione del livello semantico-lessicale del discorso e lieve prosopagnosia di tipo associativo. I disturbi cognitivi non determinano una compromissione dell'autonomia funzionale.

Valutazione della conoscenza semantica

Dal punto di vista qualitativo emerge una compromissione del sistema semantico-lessicale.

In particolare, dalla somministrazione della Batteria Semantica di Laiacona emerge una compromissione della denominazione su stimolo visivo, caratterizzata da frequenti anomie, parafasie semantiche, circonlocuzioni d'uso o l'utilizzo del gesto per indicare la funzione dello stimolo da denominare e la tendenza a sostituire il vocabolo target con un altro appartenente alla stessa categoria semantica ma più generico (effetto superordinata).

La comprensione di stimoli appartenenti a categorie diverse (comprensione verbale inter-categoria) risulta conservata, emergono invece dei deficit nella comprensione di stimoli appartenenti alla stessa categoria (comprensione verbale intra-categoriale).

Si associano anche marcate difficoltà nei compiti che esplorano la conoscenza semantica in termini di tratti semantici caratterizzanti i diversi concetti (nel Questionario della Batteria).

Le performance relative alle prove sulla conoscenza semantica sono illustrate nella **Tabella 9**.

BATTERIA SEMANTICA DI LAIACONA	Punteggio
Denominazione di oggetti	18/80
Comprensione verbale (160)	
- Inter-categoria	78/80
- Intra-categoria	62/80
Questionario sulla conoscenza semantica	355/480

Tabella 9. Risultati della valutazione sulla conoscenza semantica.

Testistica neuropsicologica sperimentale

È stata condotta una duplice analisi delle performance del soggetto in studio.

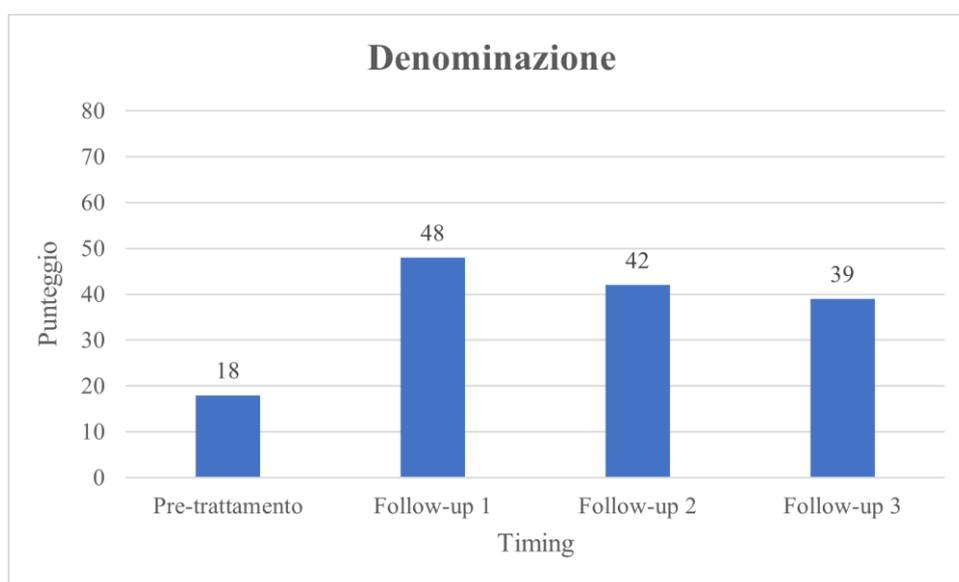
In primo luogo è stata valutata la risposta al trattamento in termini di apprendimento nel tempo dei concetti, mediante confronto delle prestazioni ottenute dal paziente nella Batteria Semantica di Laiacona prima del trattamento, alla fine del trattamento, a distanza di un mese e a distanza di tre mesi.

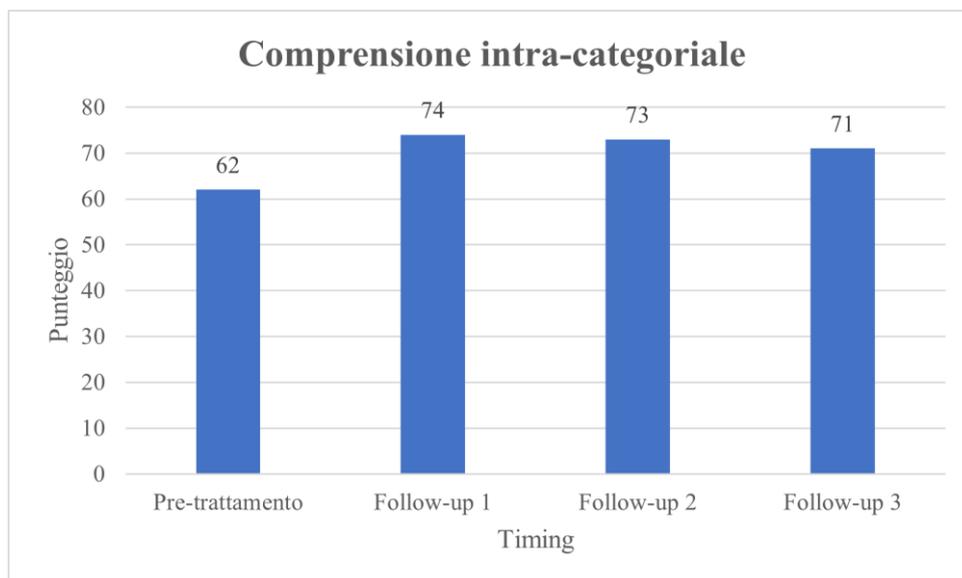
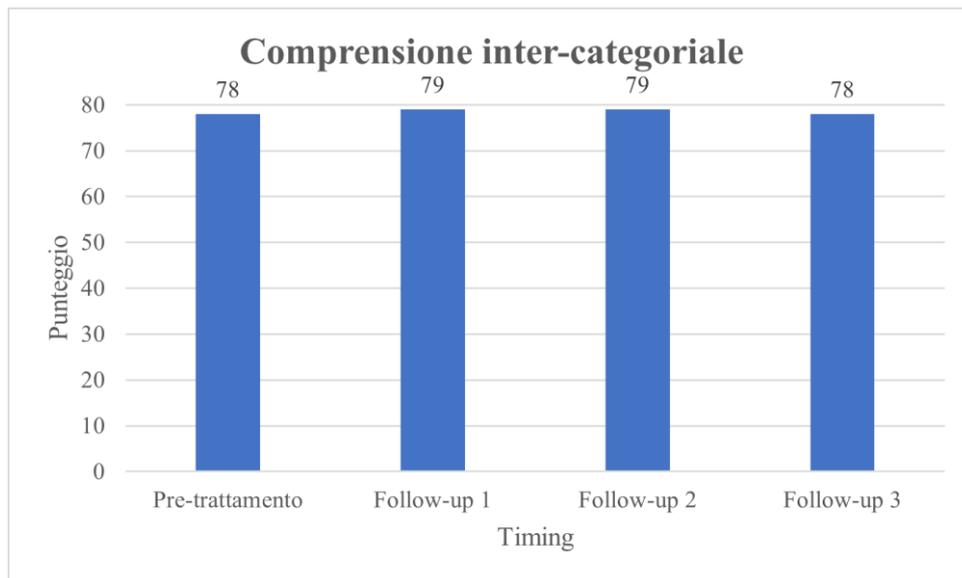
In secondo luogo sono state confrontate le performance ottenute, dalla somministrazione della stessa batteria, negli item sottoposti al trattamento ed in quelli non riabilitati.

Inoltre, sono state confrontate le prestazioni ottenute negli items riabilitati e non riabilitati con una compromissione sia lessicale che nel riconoscimento (alla valutazione di base) e negli items riabilitati e non riabilitati con una compromissione esclusivamente lessicale (alla valutazione di base).

Analisi qualitativa

Di seguito sono riportati i grafici ottenuti dall'analisi delle prestazioni dal paziente nelle prove di denominazione, comprensione inter-categoriale e intra-categoriale contenute nella Batteria Semantica di Laiacona, somministrata prima del trattamento, alla fine del trattamento (Follow-up 1), ad un mese dalla fine del trattamento (Follow-up 2) e a tre mesi (Follow-up 3). Il punteggio massimo che può essere ottenuto alle tre diverse prove è di 80.

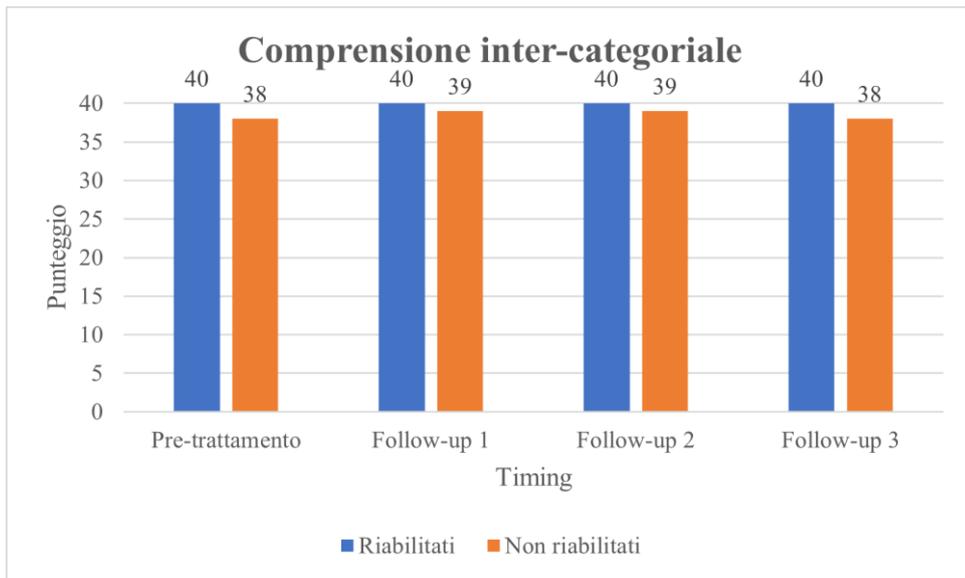
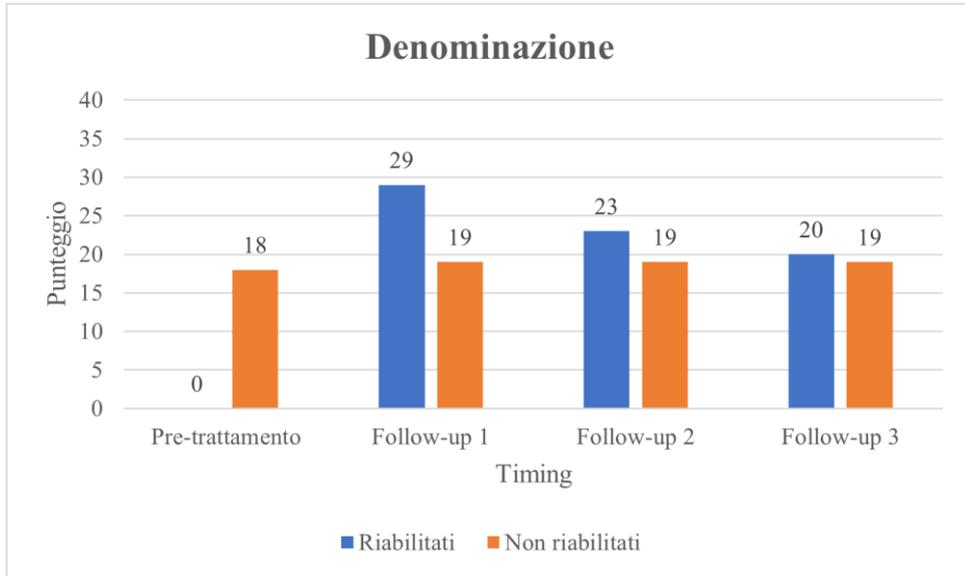


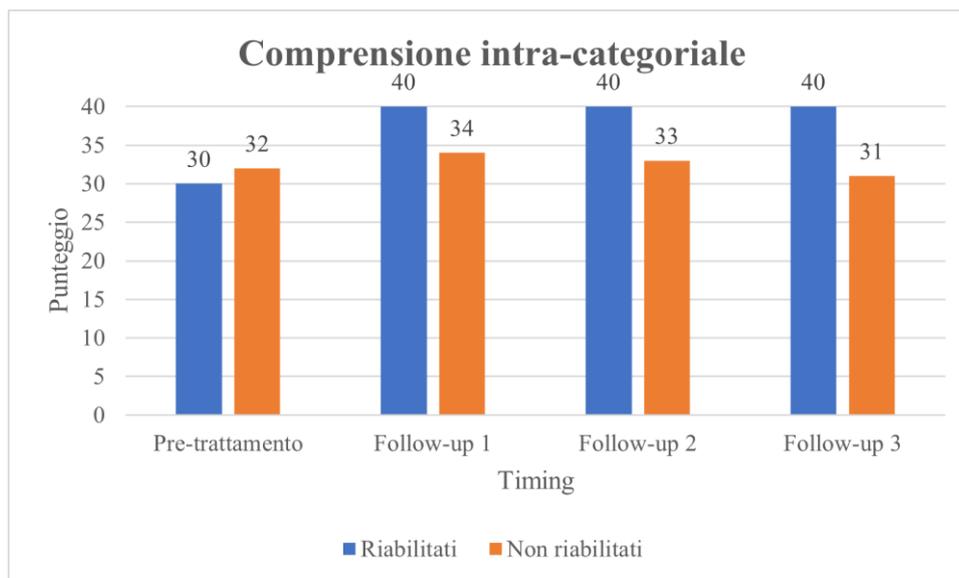


Dall'analisi dei risultati si evince come nel paziente si assista ad un miglioramento delle prestazioni, nelle prove di denominazione e di comprensione intra-categoriale, a seguito del trattamento riabilitativo. È inoltre evidente come ad un mese e a tre mesi dal trattamento le prestazioni siano, seppur inferiori a quelle ottenute post-trattamento, comunque migliori di quelle documentate nella valutazione iniziale pre-trattamento.

Le performance nella prova di comprensione verbale inter-categoriale, risultavano adeguate nella valutazione pre-trattamento e sono rimaste pressochè stabili.

Per valutare l'impatto del trattamento riabilitativo di seguito viene illustrato graficamente il confronto tra i 40 items sottoposti al trattamento e i 40 non riabilitati, nelle diverse prove della Batteria Semantica di Laiacona.



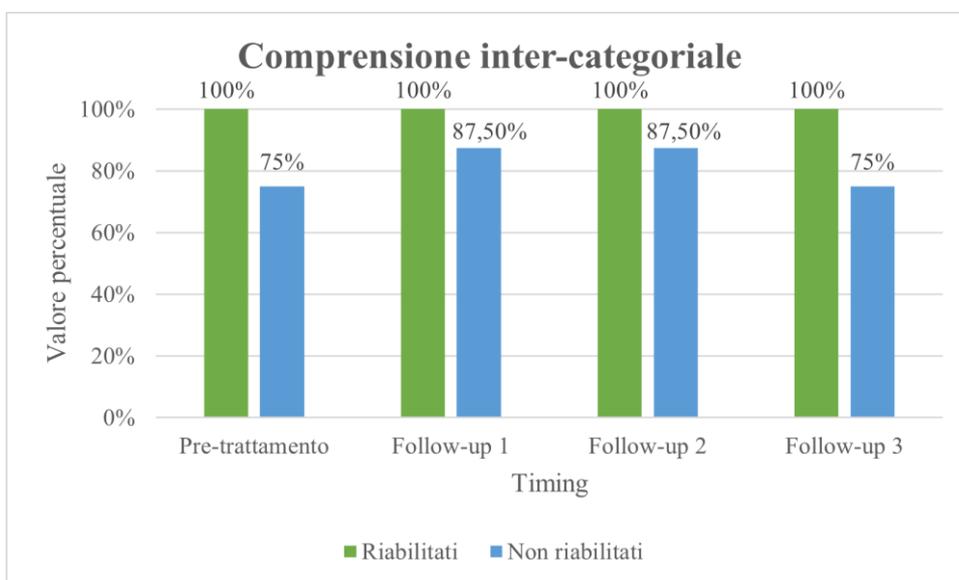
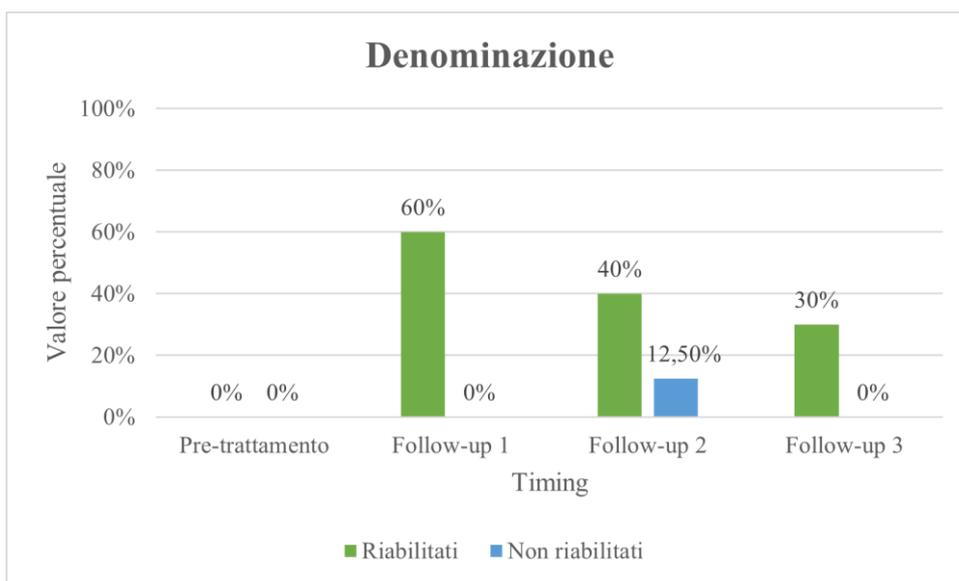


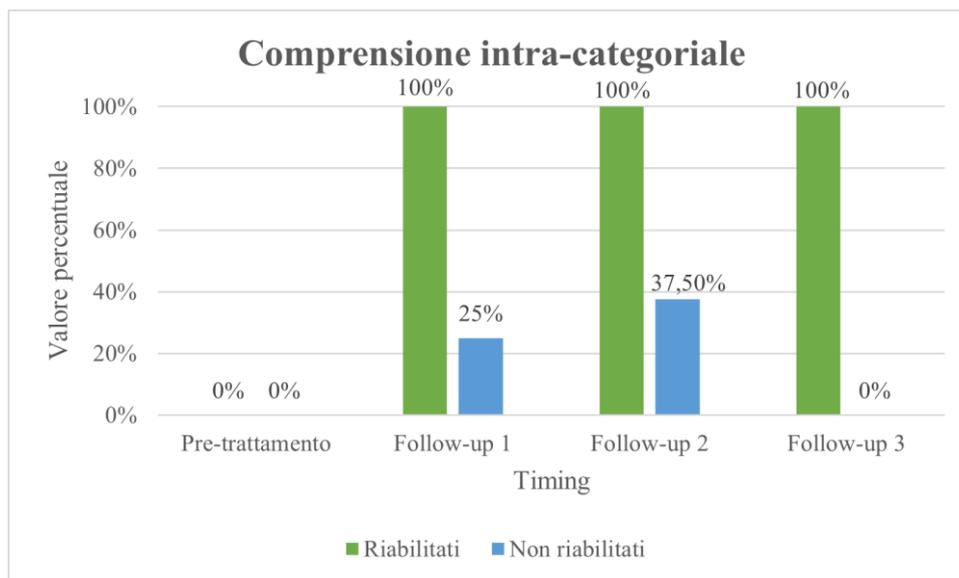
Dall'analisi dei risultati sopra illustrati si evince come negli item riabilitati, a differenza di quelli non riabilitati, si assista ad un miglioramento delle prestazioni nelle prove di denominazione e di comprensione intra-categoriale.

Negli items non riabilitati le performance rimangono stabili nella prova di denominazione e di comprensione inter categoriale, nella prova di comprensione intra-categoriale invece, confrontando i diversi follow-up, si nota un peggioramento delle prestazioni.

Prendendo in considerazione esclusivamente gli item con una maggiore compromissione (non denominati e non riconosciuti alla prova di comprensione verbale intra-categoriale alla valutazione di base) di seguito viene illustrato graficamente il confronto tra i 10 sottoposti al trattamento e gli 8 non riabilitati.

Vista la diversa numerosità del campione, per poter effettuare il confronto, i punteggi sono stati convertiti in valori percentuali.

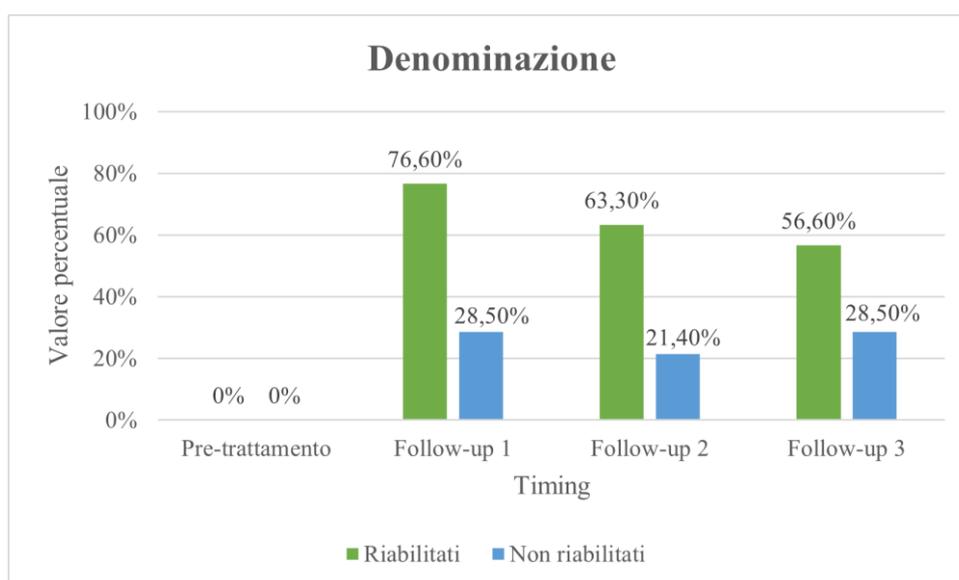


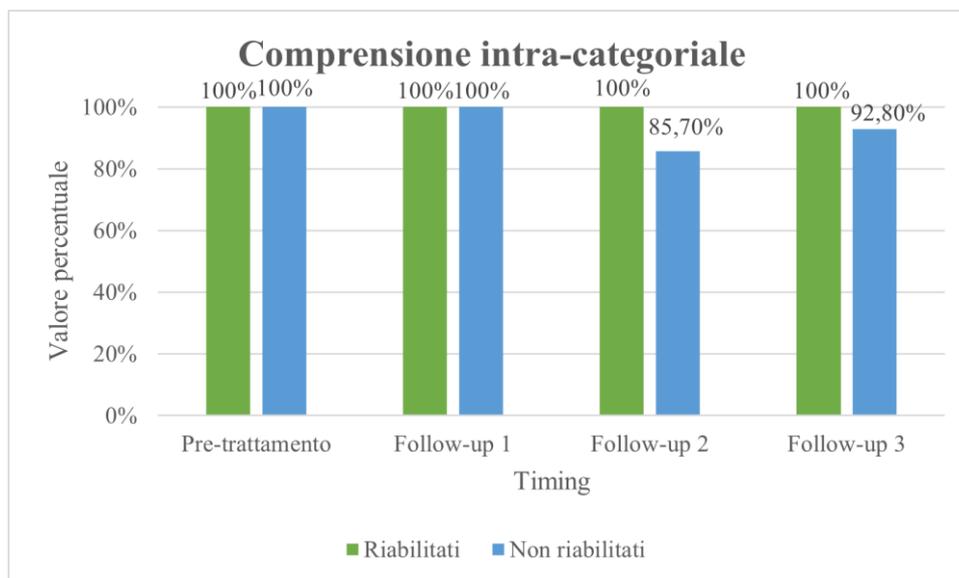
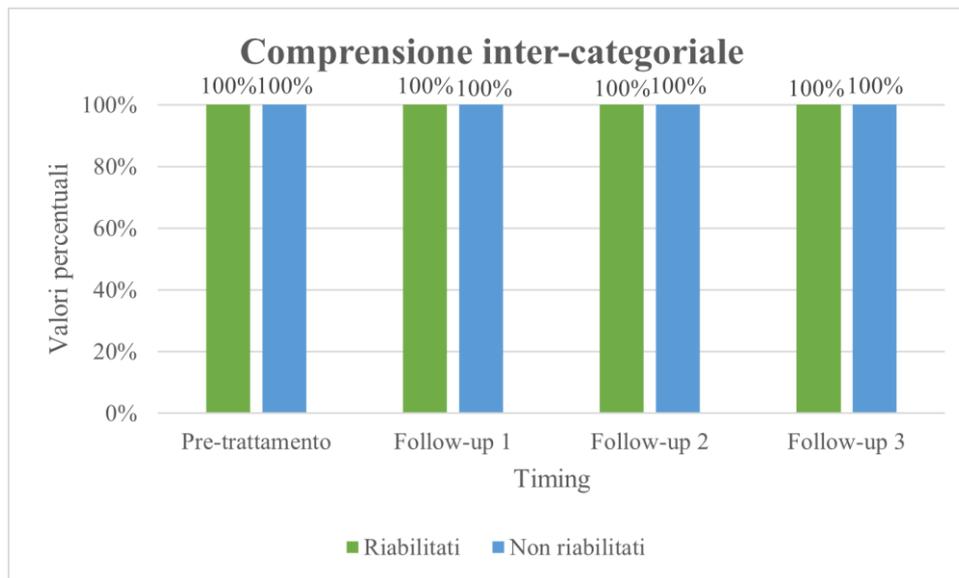


Da un'analisi qualitativa dei risultati sopra illustrati, è evidente un miglioramento nella denominazione degli items sottoposti al trattamento, rispetto a quelli non riabilitati.

Emerge inoltre un miglioramento nelle prove di comprensione sia per gli item riabilitati che non, seppure quelli sottoposti al trattamento risultano più stabili nella valutazione a tre mesi.

Prendendo in considerazione gli item con una compromissione esclusivamente lessicale (non denominati ma riconosciuti alla prova di comprensione verbale intra-categoriale alla valutazione di base) di seguito viene illustrato graficamente il confronto tra i 30 scelti per il trattamento e i 14 non riabilitati, nelle diverse prove della batteria. Anche in questo caso, vista la differente numerosità del campione, si è deciso di effettuare il confronto utilizzando i valori percentuali.





Dall'analisi dei risultati sopra illustrati, emerge un miglioramento più evidente nella denominazione degli items sottoposti al trattamento, rispetto a quelli non riabilitati. Le performance nelle prove di comprensione sono rimaste pressochè stabili.

Per quanto riguarda gli items non sottoposti al trattamento si evidenzia un lieve peggioramento nel riconoscimento intra-categoriale al secondo ed al terzo follow-up rispetto alle prime due valutazioni.

Globalmente si evidenzia un cambiamento, in senso positivo, delle prestazioni negli item riabilitati, rispetto a quelli non sottoposti al trattamento. Il miglioramento è più evidente nella valutazione post-trattamento rispetto alle successive, seppure nella valutazione a tre mesi le prestazioni restano comunque superiori a quanto documentato prima del trattamento.

Alla fine del trattamento è stato somministrato telefonicamente il questionario per l'impatto del trattamento nelle attività di vita quotidiana sia al paziente che al suo caregiver (moglie).

Il paziente riferisce un discreto miglioramento nell'attitudine comunicativa e un lieve miglioramento nella gestione dello stress e della frustrazione durante la conversazione.

Dal punto di vista linguistico riporta un lieve miglioramento nella comprensione del discorso e nessun miglioramento nella denominazione.

Emerge, inoltre, un lieve miglioramento nelle attività di vita quotidiana per una maggiore facilità nel riconoscimento degli oggetti. Non sono stati rilevati cambiamenti comportamentali.

Il miglioramento più evidente risulta essere quello nelle relazioni interpersonali, soprattutto con familiari ed amici, in quanto il paziente riferisce una minore paura di sbagliare che si traduce in una maggiore partecipazione allo scambio comunicativo.

Per quanto riguarda gli aspetti non indagati nel questionario il paziente riferisce un peggioramento delle abilità di lettura e una ancora marcata difficoltà nel reperimento di alcuni vocaboli.

Il paziente valuta, globalmente, l'esperienza come totalmente positiva.

Il caregiver sottolinea un discreto miglioramento nell'attitudine comunicativa, nella gestione dello stress e della frustrazione durante la conversazione e nelle relazioni interpersonali del coniuge.

Riferisce di non aver notato cambiamenti dal punto di vista linguistico (sia nella denominazione che nella comprensione). Non ha notato cambiamenti neanche nelle attività di vita quotidiana e negli aspetti indirettamente collegati alla componente linguistica.

Riferisce un lieve miglioramento comportamentale, legato ad una maggiore capacità di gestione dell'ansia relativa alle situazioni comunicative.

La signora sottolinea come il paziente sia più partecipe nelle situazioni comunicative con familiari ed amici; riferisce però che con gli estranei, permane la paura di sbagliare e di non riuscire a comprendere quanto gli viene riferito, che spesso si traduce nell'evitamento della conversazione.

Il caregiver valuta, nel complesso, l'esperienza come totalmente positiva.

Questionario per l'impatto del trattamento nelle attività di vita quotidiana

-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
Grave peggioramento	Discreto peggioramento	Lieve peggioramento	Nessun cambiamento	Lieve miglioramento	Discreto miglioramento	Buon miglioramento

1. Ha notato cambiamenti nell'attitudine comunicativa?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	----------	---

2. Ha notato cambiamenti nella gestione dello stress e della frustrazione durante la conversazione?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	----------	---	---

3. Ha notato cambiamenti, dal punto di vista linguistico, nella comprensione?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	----------	---	---

4. Ha notato cambiamenti, dal punto di vista linguistico, nella denominazione?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	----------	---	---	---

5. Ha notato cambiamenti relativamente ad aspetti legati indirettamente alla componente linguistica? (es. apparecchiare la tavola, per maggiore facilità nel riconoscimento di oggetti)

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	----------	---	---

6. Ha notato cambiamenti nelle attività di vita quotidiana?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	----------	---	---

7. Ha notato cambiamenti nelle relazioni interpersonali (con familiari, amici ecc.)?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	---	----------

8. Ha notato cambiamenti comportamentali (ansia, depressione ecc.)?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	----------	---	---	---

9. Come valuta, nel complesso, l'esperienza in una scala che va da -3 a +3 (dove -3: totalmente negativa, +3: totalmente positiva)?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	---	----------

Questionario per l'impatto del trattamento nelle attività di vita quotidiana

-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
Grave peggioramento	Discreto peggioramento	Lieve peggioramento	Nessun cambiamento	Lieve miglioramento	Discreto miglioramento	Buon miglioramento

1. Ha notato cambiamenti nell'attitudine comunicativa?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	----------	---

2. Ha notato cambiamenti nella gestione dello stress e della frustrazione durante la conversazione?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	----------	---

3. Ha notato cambiamenti, dal punto di vista linguistico, nella comprensione?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	----------	---	---	---

4. Ha notato cambiamenti, dal punto di vista linguistico, nella denominazione?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	----------	---	---	---

5. Ha notato cambiamenti relativamente ad aspetti legati indirettamente alla componente linguistica? (es. apparecchiare la tavola, per maggiore facilità nel riconoscimento di oggetti)

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	----------	---	---	---

6. Ha notato cambiamenti nelle attività di vita quotidiana?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	----------	---	---	---

7. Ha notato cambiamenti nelle relazioni interpersonali (con familiari, amici ecc.)?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	----------	---

8. Ha notato cambiamenti comportamentali (ansia, depressione ecc.)?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	----------	---	---

9. Come valuta, nel complesso, l'esperienza in una scala che va da -3 a +3 (dove -3: totalmente negativa, +3: totalmente positiva)?

-3	-2	-1	0	1	2	3
----	----	----	---	---	---	----------

5. Discussioni e conclusioni

La sv-PPA è una patologia in cui si assiste ad una progressiva degenerazione neuronale, prevalentemente a carico delle aree cerebrali cui fa capo il sistema semantico. Questo, da un punto di vista clinico si traduce in una progressiva perdita dei tratti semantici caratteristici dei diversi concetti, determinando una perdita progressiva del significato dei vocaboli ed una progressiva compromissione delle rappresentazioni cerebrali dei singoli concetti, con un impatto importante sulle attività sociali, lavorative e quotidiane del paziente.

L'organizzazione del sistema semantico è ancora oggetto di studio, al momento il suo funzionamento non è ancora completamente chiarito. In particolare, non è ancora stabilito se esista la possibilità di recuperare i concetti perduti ed, eventualmente, secondo quali modalità.

Nella maggior parte dei casi gli studi sono stati condotti su cerebrolesi focali da causa secondaria piuttosto che da patologie di natura neurodegenerativa.

Dal punto di vista eziopatogenetico la sv-PPA rientra tra le demenze degenerative in cui il processo patologico è progressivo e inesorabile. Attualmente non esistono delle terapie in grado di arrestare la degenerazione e quindi la compromissione della conoscenza semantica.

Pertanto, è di estrema importanza stabilire se i pazienti affetti da tale patologia possano in qualche modo trarre beneficio da un trattamento riabilitativo mirato al sistema semantico-lessicale.

Da questo studio emerge che i pazienti affetti da sv-PPA sembrano trarre beneficio dal trattamento logopedico mirato al recupero dei concetti compromessi dal punto di vista semantico.

Questo risulta particolarmente evidente nei compiti di denominazione e nella comprensione dei concetti stessi.

A seguito del trattamento riabilitativo si assiste ad un miglioramento globale delle prestazioni ottenute dalla somministrazione della testistica neuropsicologica relativa ai concetti inclusi nel trattamento. Tale tendenza non si evidenzia per i concetti non sottoposti al trattamento, e ciò conferma l'efficacia della riabilitazione.

È importante prendere in considerazione anche l'effetto del trattamento a lungo termine. Il miglioramento, seppur con la tendenza a diminuire dopo la fine del trattamento, viene mantenuto in parte anche a tre mesi dal termine della riabilitazione. In particolare, la comprensione dei concetti risulta più stabile nel tempo rispetto alla denominazione. Questo lascia ipotizzare la possibilità di

trattare i pazienti affetti da sv-PPA con cicli di riabilitazione, al fine di rallentare la perdita dei concetti appresi, seppure il declino, vista la natura degenerativa della patologia, è inevitabile.

Inoltre, per poter determinare l'efficacia del trattamento riabilitativo è necessario considerare anche la capacità di generalizzazione dei concetti appresi e l'impatto dello stesso sulla vita quotidiana. Il paziente e il caregiver non sembrano aver percepito miglioramenti dal punto di vista linguistico, ma emergono modificazioni nell'attitudine comunicativa, nella gestione dello stress e della frustrazione durante la conversazione e nelle relazioni interpersonali. Pertanto l'impatto del trattamento nella vita quotidiana, seppur non dal punto di vista linguistico, è comunque da considerarsi positivo.

Lo studio è stato condotto su un singolo paziente, ciò non permette di quantificare la reale efficacia di un trattamento nei pazienti con sv-PPA, non consentendo al momento di estendere i risultati ottenuti a tutti i pazienti affetti dalla stessa forma di deterioramento cognitivo. Tuttavia, le modificazioni in senso positivo riscontrate in questo studio incoraggiano l'approfondimento di tale tematica, con un campione di dimensioni maggiori.

Tale studio consente di fare luce sul sistema semantico-lessicale, la cui organizzazione è ad oggi ancora dibattuta e inoltre possiede risvolti clinici importanti. La possibilità di un trattamento riabilitativo efficace, volto al recupero della conoscenza semantica persa, consente di ipotizzare un rallentamento della progressione della malattia, con risvolti importanti dal punto di vista funzionale, lavorativo e sociale per i pazienti da sv-PPA.

6. Bibliografia

- ❖ American Psychiatric Association, Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali V, 2013, pp. 687-702.
- ❖ Bang J, Spina S, Miller BL. *Frontotemporal dementia*. Lancet. 2015 Oct 24; 386(10004):1672-82.
- ❖ Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. *Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies*. Cereb Cortex. 2009 Dec; 19(12):2767-96.
- ❖ Bonner MF, Vesely L, Price C, Anderson C, Richmond L, Farag C, Avants B, Grossman M. *Reversal of the concreteness effect in semantic dementia*. Cogn Neuropsychol. 2009 Sep; 26(6):568-79.
- ❖ Bozeat S, Lambon Ralph MA, Patterson K, Garrard P, Hodges JR. *Non-verbal semantic impairment in semantic dementia*. Neuropsychologia. 2000; 38(9):1207-15.
- ❖ Caramazza A, Hillis AE. *Lexical organization of nouns and verbs in the brain*. Nature. 1991 Feb 28; 349(6312):788-90.
- ❖ Caramazza A. *Some aspects of language processing revealed through the analysis of acquired aphasia: the lexical system*. Annu Rev Neurosci. 1988; 11:395-421.
- ❖ Collins A.M, Quillian M.R, *Retrieval time from semantic memory*, Journal of verbal learning and verbal behavior 1969, 8, 240-247.
- ❖ Davies RR, Hodges JR, Kril JJ, Patterson K, Halliday GM, Xuereb JH. *The pathological basis of semantic dementia*. Brain. 2005 Sep; 128(Pt 9):1984-95.
- ❖ Ferrari C, Polito C, Vannucchi S, Piaceri I, Bagnoli S, Lombardi G, Lucidi G, Berti V, Nacmias B, Sorbi S. *Primary Progressive Aphasia: Natural History in an Italian Cohort*. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2019 Jan-Mar; 33(1):42-46.
- ❖ Golimstok A, Cámpora N, Rojas JI, Fernandez MC, Elizondo C, Soriano E, Cristiano E. *Cardiovascular risk factors and frontotemporal dementia: a case-control study*. Translational Neurodegeneration. 2014 Jun 21; 3:13.
- ❖ Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, Miller BL. *Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia*. Ann Neurol. 2004; 55(3):335–346.
- ❖ Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. *Classification of primary progressive aphasia and its variants*. Neurology. 2011 Mar 15;76(11):1006-14.

- ❖ Gorno-Tempini ML, Ogar JM, Brambati SM, Wang P, Jeong JH, Rankin KP, Miller BL. *Anatomical correlates of early mutism in progressive nonfluent aphasia*. *Neurology*. 2006; 67(10):1849–1851.
- ❖ Graham KS, Patterson K, Pratt KH, Hodges JR. *Relearning and subsequent forgetting of semantic category exemplars in a case of semantic dementia*. *Neuropsychology*. 1999 Jul; 13(3):359-80.
- ❖ Gravel-Laflamme K, Routhier S, Macoir J. *Les approches thérapeutiques non pharmacologiques des troubles du langage dans la démence sémantique [Non-pharmacological therapies of language deficits in semantic dementia]*. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2012 Dec; 10(4):427-36.
- ❖ Grossman M. *The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia*. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):545-55.
- ❖ Harciarek M, Cosentino S. *Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes*. *Int Rev Psychiatry*. 2013 Apr; 25(2):178-96.
- ❖ Hasnain M, Vieweg WV. *Possible role of vascular risk factors in Alzheimer's disease and vascular dementia*. *Curr Pharm Des*. 2014; 20(38):6007-13.
- ❖ Hishikawa N, Fukui Y, Sato K, Yamashita T, Ohta Y, Abe K. *Clinical features of incidental mild cognitive impairment and dementia in a population-based study*. *Geriatrics Gerontology Int*. 2017 May; 17:722-729.
- ❖ Hodges JR, Mitchell J, Dawson K, Spillantini MG, Xuereb JH, McMonagle P, Nestor PJ, Patterson K. *Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases*. *Brain*. 2010 Jan; 133(Pt 1):300-6.
- ❖ Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. *Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy*. *Brain*. 1992 Dec; 115 (Pt 6):1783-806.
- ❖ Hodges JR, Patterson K. *Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome*. *Lancet Neurol*. 2007 Nov; 6(11):1004-14.
- ❖ Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JI, Pearson D, Smith EE, Roach P, Kirk A, Pringsheim T, Maxwell CJ. *The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review*. *Can J Neurol Sci*. 2016 Apr; 43 Suppl 1:S96-S109.
- ❖ Howard D, Patterson K. *Pyramids and Palm Trees: A Test of Semantic Access from Pictures and Words*, Bury St Edmonds, Themes Valley Publ Co, 1992.
- ❖ Irish M, Addis DR, Hodges JR, Piguet O. *Considering the role of semantic memory in episodic future thinking: evidence from semantic dementia*. *Brain*. 2012 Jul; 135(Pt 7):2178-91.

- ❖ Irish M, Bunk S, Tu S, Kamminga J, Hodges JR, Hornberger M, Piguet O. *Preservation of episodic memory in semantic dementia: The importance of regions beyond the medial temporal lobes*. *Neuropsychologia*. 2016 Jan 29; 81:50-60.
- ❖ Irish M, Hornberger M, Lah S, Miller L, Pengas G, Nestor PJ, Hodges JR, Piguet O. *Profiles of recent autobiographical memory retrieval in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia, and Alzheimer's disease*. *Neuropsychologia*. 2011 Jul; 49(9):2694-702.
- ❖ Irish M, Piguet O. *The pivotal role of semantic memory in remembering the past and imagining the future*. *Front Behav Neurosci*. 2013 Apr 3; 7:27.
- ❖ Jokel R, Rochon E, Leonard C. *Therapy for anomia in semantic dementia*. *Brain Cogn*. 2002 Jul; 49(2):241-4.
- ❖ Jokel R, Rochon E, Leonard C. *Treating anomia in semantic dementia: improvement, maintenance, or both?* *Neuropsychol Rehabil*. 2006 Jun; 16(3):241-56.
- ❖ Katya Rascovsky et al. *Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia*, *Brain*, Volume 134, Issue 9, September 2011, Pages 2456–2477.
- ❖ Kim S. Graham, Karalyn Patterson, Katherine H. Pratt & John R. Hodges (2001) *Can repeated exposure to "forgotten" vocabulary help alleviate word-finding difficulties in semantic dementia? An illustrative case study*, *Neuropsychological Rehabilitation*, 11:3-4, 429-454.
- ❖ Knibb J.A., Hodges J.R., *Semantic dementia: losing the meaning of everything*, *Practical Neurology*, 2005, 5, 236-239.
- ❖ Ladavas E, Berti A, *Neuropsicologia*, Ed. Il Mulino, IV Ed. 2020, Capitolo 8, pp. 301-327.
- ❖ Laforce R Jr. *Behavioral and language variants of frontotemporal dementia: a review of key symptoms*. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Dec; 115(12):2405-10.
- ❖ Laforce R Jr. *Behavioral and language variants of frontotemporal dementia: a review of key symptoms*. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Dec; 115(12):2405-10.
- ❖ Laiacona M, Capitani E. et al, *Dissociazioni semantiche intercategoriale: descrizione di una batteria standardizzata e dati normativi*, *Archivio di psicologia neurologia e psichiatria*, LIV, 1933, pp. 209-248.
- ❖ Landin-Romero R, Tan R, Hodges JR, Kumfor F. *An update on semantic dementia: genetics, imaging, and pathology*. *Alzheimers Res Ther*. 2016 Dec 5; 8(1):52.
- ❖ Loeb C, Favale E, *Neurologia di Fazio Loeb*, Società Editrice Universo, 2003.
- ❖ Logroscino G, Piccininni M, Binetti G, Zecca C, Turrone R, Capozzo R, Tortelli R, Battista P, Bagoj E, Barone R, Fostinelli S, Benussi L, Ghidoni R, Padovani A, Cappa SF, Alberici

- A, Borroni B. *Incidence of frontotemporal lobar degeneration in Italy: The Salento-Brescia Registry study*. *Neurology*. 2019 May 14; 92(20):e2355-e2363.
- ❖ Lupyan G, Lewis M. *From words-as-mappings to words-as-cues: the role of language in semantic knowledge*, *Language, Cognition and Neuroscience*, 2017.
 - ❖ Luzzi S, Baldinelli S, Ranaldi V, Fabi K, Cafazzo V, Fringuelli F, Silvestrini M, Provinciali L, Reverberi C, Gainotti G. *Famous faces and voices: Differential profiles in early right and left semantic dementia and in Alzheimer's disease*. *Neuropsychologia*. 2017 Jan 8;94:118-128.
 - ❖ Luzzi S, Snowden JS, Neary D, Coccia M, Provinciali L, Lambon Ralph MA. *Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration*. *Neuropsychologia*. 2007 Apr 9; 45(8):1823-31.
 - ❖ Mazzucchi A, *La riabilitazione neuropsicologica, premesse teoriche e applicazioni cliniche*, Ed. Elsevier-Masson, III Edizione, 2012, Cap. 4, pp 49-62.
 - ❖ Mesulam MM. *Primary progressive aphasia*. *Ann Neurol*. 2001 Apr; 49(4):425-32.
 - ❖ Mesulam MM. *Slowly progressive aphasia without generalized dementia*. *Ann Neurol*. 1982 Jun; 11(6):592-8.
 - ❖ Milano NJ, Williamson JB, Heilman KM. *Improved verbal learning in the semantic variant of primary progressive aphasia when using semantic cues*. *Neurocase*. 2015; 21(3):345-50.
 - ❖ Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Benson DF. *Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria*. *Neurology*. 1998; 51(6):1546–1554.
 - ❖ Olney NT, Spina S, Miller BL. *Frontotemporal Dementia*. *Neurol Clin*. 2017 May;35(2):339-374.
 - ❖ Olson IR, McCoy D, Klobusicky E, Ross LA. *Social cognition and the anterior temporal lobes: a review and theoretical framework*. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2013 Feb; 8(2):123-33.
 - ❖ Omar R, Mahoney CJ, Buckley AH, Warren JD. *Flavour identification in frontotemporal lobar degeneration*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jan; 84(1):88-93.
 - ❖ Peelle, J.E. and Grossman, M. (2008), *Language Processing in Frontotemporal Dementia: A Brief Review*. *Language and Linguistics Compass*, 2: 18-35
 - ❖ Piwnica-Worms KE, Omar R, Hailstone JC, Warren JD. *Flavour processing in semantic dementia*. *Cortex*. 2010 Jun; 46(6):761-8.
 - ❖ Rogers TT, Lambon Ralph MA, Garrard P, Bozeat S, McClelland JL, Hodges JR, Patterson K. *Structure and deterioration of semantic memory: a neuropsychological and computational investigation*. *Psychol Rev*. 2004 Jan; 111(1):205-35.

- ❖ Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, Miller BL, Gorno-Tempini ML. *Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia*. *Neurology*. 2006 Nov 28; 67(10):1752-6.
- ❖ Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, Feiwell R, Kramer JH, Miller BL. *Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia*. *Neurology*. 2002 Jan 22; 58(2):198-208.
- ❖ Ross LA, Olson IR. *Social cognition and the anterior temporal lobes*. *Neuroimage*. 2010 Feb 15; 49(4):3452-62.
- ❖ Savage SA, Ballard KJ, Piguet O, Hodges JR. *Bringing words back to mind - Improving word production in semantic dementia*. *Cortex*. 2013 Jul-Aug; 49(7):1823-32.
- ❖ Savage SA, Piguet O, Hodges JR. *Giving words new life: generalization of word retraining outcomes in semantic dementia*. *J Alzheimers Dis*. 2014; 40(2):309-17.
- ❖ Schneider C, *Über Pickische Krankheit*, *Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 1927, 65:230-275.
- ❖ Schneider C, *Weitere Beiträge zur Lehre von der Pickischen Krankheit*, *Ztschr ges Neurol Psychiat*, 1929, 120:340-384.
- ❖ Seeley WW, Bauer AM, Miller BL, Gorno-Tempini ML, Kramer JH, Weiner M, Rosen HJ. *The natural history of temporal variant frontotemporal dementia*. *Neurology*. 2005 Apr 26; 64(8):1384-90.
- ❖ Simons JS, Graham KS, Galton CJ, Patterson K, Hodges JR. *Semantic knowledge and episodic memory for faces in semantic dementia*. *Neuropsychology*. 2001 Jan; 15(1):101-14.
- ❖ Snowden JS, Adams J, Harris J, Thompson JC, Rollinson S, Richardson A, Jones M, Neary D, Mann DM, Pickering-Brown S. *Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations*. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015; 16(7-8):497-505.
- ❖ Snowden JS, Bathgate D, Varma A, Blackshaw A, Gibbons ZC, Neary D. *Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Mar; 70(3):323-32.
- ❖ Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. *Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy*. *Behavioural Neurology*. 1989; 2:167-182
- ❖ Snowden JS, Neary D, Mann DM. *Frontotemporal dementia*. *Br J Psychiatry*. 2002 Feb;180:140-3.
- ❖ Snowden JS, Thompson JC, Neary D. *Knowledge of famous faces and names in semantic dementia*. *Brain*. 2004 Apr; 127(Pt 4):860-72.
- ❖ Snowden JS. *Semantic dysfunction in frontotemporal lobar degeneration*. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999; 10 Suppl 1:33-6.

- ❖ Suárez-González A, Green Heredia C, Savage SA, Gil-Néciga E, García-Casares N, Franco-Macías E, Berthier ML, Caine D. *Restoration of conceptual knowledge in a case of semantic dementia*. Neurocase. 2015; 21(3):309-21.
- ❖ Tan RH, Wong S, Kril JJ, Piguet O, Hornberger M, Hodges JR, Halliday GM. *Beyond the temporal pole: limbic memory circuit in the semantic variant of primary progressive aphasia*. Brain. 2014 Jul; 137(Pt 7):2065-76.
- ❖ Taylor SE, Schneider SK. *Coping and the Simulation of Events*. Soc Cogn. 1989; 7:174-194.
- ❖ Thibodeau MP, Miller BL. *'Limits and current knowledge of Pick's disease: its differential diagnosis'*. A translation of the 1957 Delay, Brion, Escourolle article. Neurocase. 2013; 19(5):417-422.
- ❖ Tsai RM, Boxer AL. *Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future*. J Neurochem. 2016 Aug; 138 Suppl 1(Suppl 1):211-21.
- ❖ Tulving E DW. *Episodic and semantic memory*. In: Organization of Memory. Academic Press; 1972:381-403.
- ❖ Vanacore N, Maggini M, Raschetti R. *Epidemiologia della demenza di Alzheimer in Italia*, Notiziario ISS, 2005.
- ❖ Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M. *Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory*. Science. 1997 Jul 18; 277(5324):376-80.
- ❖ Viard A, Piolino P, Belliard S, de La Sayette V, Desgranges B, Eustache F. *Episodic future thinking in semantic dementia: a cognitive and FMRI study*. PLoS One. 2014 Oct 21; 9(10):e111046.
- ❖ Volkmer A, Rogalski E, Henry M, Taylor-Rubin C, Ruggiero L, Khayum R, Kindell J, Gorno-Tempini ML, Warren JD, Rohrer JD. *Speech and language therapy approaches to managing primary progressive aphasia*. Pract Neurol. 2020 Apr; 20(2):154-161.
- ❖ Warrington EK, Shallice T. *Semantic access dyslexia*. Brain. 1979 Mar;102(1):43-63.
- ❖ Warrington EK. *The selective impairment of semantic memory*. Q J Exp Psychol. 1975 Nov; 27(4):635-57.
- ❖ Warrington EK. *The selective impairment of semantic memory*. Q J Exp Psychol. 1975 Nov; 27(4):635-57.

Ringraziamenti

Arrivata alla fine di questo percorso vorrei dedicare un pensiero a tutti coloro che mi hanno accompagnata.

Prima fra tutti vorrei ringraziare la Prof.ssa Simona Luzzi, che nonostante le lezioni “a distanza” è riuscita a trasmettermi la passione e l’amore per il suo lavoro. Grazie per la pazienza, per la gentilezza e per i brevi ma intensi colloqui per la stesura della tesi.

Grazie ai miei genitori, che mi hanno supportata e sopportata in questo percorso, anche se Logopedia non era nei piani. Grazie per avermi sempre incoraggiata e per aver creduto in me, quando io per prima credevo di non farcela, grazie perché con la vostra pazienza, con i vostri sacrifici e con la vostra forza mi avete permesso di arrivare fino a qui.

Grazie a mamma Valentina che è sempre un passo avanti e mi conosce talmente bene da sapere prima di me quello che è più giusto. Grazie di esserci sempre stata, anche nel tuo silenzio.

Grazie a babbo Michele per tutto il tempo che mi ha dedicato ogni volta che ne ho avuto bisogno, per aver trovato sempre la soluzione migliore ad ogni problema, per le chiacchierate la sera a cena e per la leggerezza con cui affronta la vita. Grazie anche per aver letto tutte le e-mail prima di farmele inviare e per aver pagato i bollettini al posto mio, non so come avrei fatto senza di te!

Un grazie speciale va a mio fratello, Alessandro, meglio conosciuto come Gioggio, per essermi stato vicino a modo suo, per il cuore grande e l’ironia che lo caratterizzano. So di poter sempre contare su di te. Grazie anche per avermi lasciato la stanza più grande e luminosa per studiare e per aver messo la legna nel camino al posto mio quando non ne avevo voglia. Sappi che continuerò comunque ad usare la scusa “devo studiare”, rassegnati.

Grazie a nonna Franca e nonno Tilio, che si sono ricordati tutte le date degli esami, e ogni sera, puntualmente, mi hanno chiamata per sapere come fosse andata “la scuola”. Grazie anche per esservi preoccupati per la mia alimentazione e per aver abbondantemente provveduto.

Grazie anche a nonno Luigi, cavia perfetta per tutti gli esercizi di Logopedia.

Grazie a zia Nana, il punto di riferimento sin dai primi mesi della mia vita, che ha sempre trovato le parole giuste al momento giusto in ogni situazione.

Qualche riga a fine tesi non basterebbe per ringraziare Angelica, la mia migliore amica, la mia spalla da sempre. Grazie per esserci stata in ogni pagina della mia vita, grazie per avermi dimostrato che l'amicizia non consiste nell'essere inseparabili, ma nell'essere in grado di separarsi senza che nulla cambi.

Grazie perché nei momenti di difficoltà hai fatto di tutto, tipo farmi iniziare una carriera da modella e compilare la rinuncia agli studi al posto mio. Grazie per la tua "formula magica" prima di ogni esame, se sono arrivata fino a qui è solo grazie a te.

Roberta, più frequentemente chiamata Pi, i ringraziamenti a te devo farli in un altro modo. Grazie:

- Per essermi rimasta accanto in tutti i momenti di difficoltà
- Per le risate e per gli abbracci
- Per i pranzi al bar, offerti
- Per avermi insegnato a nascondermi negli armadi
- Per il *problem solving*

Senza di te questo percorso non sarebbe stato lo stesso, te lo dico!

Per ultimo, ma di sicuro non per importanza, grazie a Jacopo, che mi ha riservato tutta la sua pazienza e tutto il suo amore, che mi è rimasto accanto anche quando non mi sopportavo neanche da sola. Grazie per tutte le volte in cui con la tua dolcezza mi hai aiutata e sostenuta, grazie per tutte le volte in cui ti sei fatto carico dei miei problemi senza lamentarti, grazie per essere così come sei.

Ti chiedo solo un ultimo sforzo, da oggi in poi sei pregato di chiamarmi Dottoressa.

Un pensiero vola a chi se n'è andato troppo presto per poter essere qui con me oggi, e che sicuramente l'alloro l'avrebbe usato in un altro modo. Grazie per avermi educata con saggezza e con amore. Sono sicura che ovunque tu sia, mi stai guardando.

Grazie di cuore.

Arianna