



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea in Logopedia

**BASI NEURALI DEL DEFICIT SEMANTICO E
PRAGMATICO NEI PAZIENTI ALZHEIMER E
NEI PAZIENTI CON VARIANTE
COMPORTAMENTALE DELLA DEMENZA
FRONTO-TEMPORALE**

Relatore:
Prof.ssa Simona Luzzi

Tesi di Laurea di:
Maria Gorgone

A.A. 2019/2020

Ai miei genitori,
sempre vicini in ogni traguardo della mia vita.
Grazie per la fiducia, la comprensione e l'amore.

INDICE

1. Demenze	1
Definizione.....	1
Epidemiologia.....	2
Classificazione.....	3
Fattori di rischio e di protezione.....	5
Diagnosi.....	5
2. Alzheimer	8
Definizione e cenni storici.....	8
Epidemiologia.....	9
Fisiopatologia.....	9
Basi genetiche.....	10
Fattori di rischio e di protezione.....	11
Diagnosi.....	11
Sintomatologia.....	17
3. Demenza fronto-temporale	20
Definizione e cenni storici	20
Epidemiologia.....	21
Basi genetiche e fattori di rischio.....	22
Diagnosi.....	22
Variante comportamentale.....	28
Variante linguistica.....	30
3.1. Afasia progressiva non fluente.....	31
3.2. Afasia logopenica.....	33
3.3. Demenza semantica.....	33
Caratteristiche anatomopatologiche.....	36
4. Il modello neuropsicologico del linguaggio	38
Il sistema semantico-lessicale.....	38

Pragmatica.....	44
5. Obiettivo dello studio.....	47
6. Materiali e metodi.....	48
Campione dello studio.....	48
BLED.....	52
7. Risultati.....	57
Analisi statistica delle risposte corrette.....	57
Analisi statistica degli errori.....	58
Analisi qualitativa.....	59
8. Discussione e conclusioni.....	65
9. Bibliografia.....	66
10. Ringraziamenti.....	75

1. Demenza

Definizione

La demenza è una sindrome clinica che comporta la perdita progressiva di abilità quali la memoria, il ragionamento logico-deduttivo, il linguaggio, la capacità di orientamento topografico e temporale, la capacità di planning e problem solving e che può, nel corso della storia naturale della malattia portare alla comparsa di disturbi della personalità e del comportamento (quali ad esempio apatia, depressione, psicosi, aggressività e disinibizione). La compromissione di una, seppur importante, funzione cognitiva non basta a qualificare una persona come demente. Difatti se la funzione compromessa fosse solo la memoria, si potrebbe definire un quadro di amnesia piuttosto che di demenza. La differenza fra un paziente con compromissione cognitiva focale (come un amnesico, un afasico, un aprassico...) e uno affetto da demenza consiste nel fatto che tutte le altre funzioni cognitive, che sono integre nel primo caso, generalmente permettono al paziente con compromissione cognitiva focale di essere consapevole dei propri sintomi, e di mettere conseguentemente in atto delle strategie che gli permettano di gestirsi il più possibile autonomamente nel corso della vita quotidiana. Nel caso della demenza invece, una delle caratteristiche principali è la progressiva perdita di autonomia personale e della capacità di eseguire le funzioni strumentali e di base della vita quotidiana (fare la spesa, vestirsi, usare il denaro...), tale da richiedere nelle fasi avanzate della patologia una supervisione costante al paziente.

Sono molteplici le condizioni patologiche che provocano questo tipo di sintomi ma sono differenti per eziopatogenesi, insorgenza e decorso. Le demenze si distinguono in base alla loro progressione in di reversibili e irreversibili. Le forme reversibili rappresentano una percentuale minore e i deficit sono secondari ad altre malattie o disturbi (malattie acute febbrili, non adeguato uso di alcuni farmaci) che possono provocare disturbi di memoria e confusione. Le forme irreversibili rappresentano la percentuale maggiore e vengono distinte in primarie e secondarie. Le forme primarie sono di tipo degenerativo e comprendono la Demenza di Alzheimer (50-60% dei casi totali di demenza), le Demenze Fronto-temporali, la malattia a Corpi di Lewy, i "Parkinsonismi atipici" (10- 30%) e la Degenerazione Cortico-basale. Nelle forme secondarie la più frequente è la demenza

vascolare ischemica (15% dei casi totali) dovuta a lesioni cerebrali multiple provocate da una serie di ictus cerebrali più o meno gravi, che messi insieme possono distruggere parti del tessuto cerebrale. Infine, un 15% delle demenze vede la contemporaneità di malattia di Alzheimer e di lesioni ischemiche (“demenza mista”)

Mentre per le demenze degenerative (in particolare AD) 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 (ad esempio derivazione liquorale nell'idrocefalo normoteso e terapia sostitutiva negli stati carenziali).

Dunque, in conclusione la demenza è una sindrome, dovuta a un processo cerebrale organico, caratterizzata da deterioramento delle funzioni intellettive, il cui riconoscimento è basato su criteri clinici e neuropsicologici, mentre le neuroimmagini possono contribuire alla formulazione di una diagnosi differenziale fra le varie forme di demenza.

Epidemiologia

La prevalenza della demenza è di circa il 5% nella popolazione ultrasessantacinquenne e questa percentuale raddoppia ogni 5 anni di età, per arrivare a colpire circa metà degli anziani che hanno superato gli 85 anni. Della totalità dei casi di demenza, la maggior parte è rappresentata dai malati di Alzheimer.

Anche l'incidenza subisce variazioni a seconda dello studio considerato, si stima il tasso di incidenza annua intorno all'1% nelle persone con più di 65 anni, fino ad arrivare a più del 3% negli over 80.

In Italia si stima che siano all'incirca un milione le persone affette da demenza. (dati ISTAT 2019).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, nelle nuove linee guida del 2019, riguardo le demenze ha dichiarato “La demenza è un problema di salute pubblica globale in rapida crescita. In tutto il mondo, circa 50 milioni di persone hanno la demenza, con circa il 60%

che vive in paesi a basso e medio reddito. Ogni anno ci sono quasi 10 milioni di nuovi casi e un nuovo caso di demenza viene diagnosticato mediamente ogni 4 secondi. Si prevede che il numero totale di persone affette da demenza raggiungerà 82 milioni nel 2030 e 152 milioni nel 2050”.

Si evince pertanto che la demenza è un fenomeno destinato ad aumentare in frequenza nel corso del tempo. E’ necessario quindi focalizzare l’attenzione sulle demenze sia da un punto di vista speculativo che sociale.

Classificazione

Le demenze costituiscono una realtà estremamente eterogena, in quanto possono essere numerosi i processi patologici alla base di una compromissione anatomico-funzionale nelle varie aree cerebrali deputate alle differenti abilità cognitive con conseguenti eterogenee manifestazioni cliniche. Anche la classificazione, quindi, risulta complessa: le demenze possono essere distinte secondo diversi criteri, di cui il più utilizzato è il parametro eziologico. Per convenzione si parla di demenze primarie o degenerative per quei casi in cui lo sviluppo della sintomatologia è riconducibile ad una degenerazione neuronale e di demenze secondarie per le condizioni in la compromissione cognitiva è causata da una patologia ben definita. Nel caso delle demenze secondarie, quindi, il quadro di compromissione cognitiva può migliorare fino a risolversi con il trattamento della patologia di base, mentre nelle demenze di natura degenerativa il processo di compromissione cognitiva è evolutivo ed inesorabile.

Nello specifico, le demenze possono essere così classificate sulla base dell’eziopatogenesi:

- Demenze primarie:
 - Demenza di Alzheimer
 - Degenerazione lobare frontotemporale
 - Demenza a corpi di Lewy

- Demenza associata ad altre patologie (ad esempio: Malattia di Parkinson, Corea di Huntington, Paralisi Sopranucleare Progressiva, Sclerosi Laterale Amiotrofica)
- Demenze secondarie:
 - Demenze vascolari (ad esempio: CADASIL (arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia), demenza multiinfartuale, demenza da malattia dei piccoli vasi)
 - Demenza in corso di processi espansivi endocranici (ad esempio idrocefalo normoteso, neoplasie)
 - Demenza di natura paraneoplastica (encefalite limbica)
 - Demenza da disturbi endocrini e metabolici (ad esempio: patologie dell'asse ipofisi-surrene, insufficienza renale cronica, disfunzioni tiroidee e parotidiche)
 - Demenza da malattie infettive e infiammatorie del Sistema Nervoso Centrale (ad esempio: meningiti, encefaliti, malattia di Creutzfeld-Jakob, patologie demielinizzanti)
 - Demenza da stati carenziali (ad esempio: carenza di vitamina B12 e folati, sindrome di Wernicke-Korsakoff, malnutrizione)
 - Demenza da esposizione a sostanza tossiche (ad esempio: alcool, metalli pesanti, farmaci, monossido di carbonio).

Oltre al criterio eziologico sopra descritto (Loeb, Favale 2003), le demenze possono essere diversificate secondo l'età di esordio (senili e presenili a seconda che insorgano prima o dopo la sesta-settima decade di vita) e la sede di lesione (corticali e sottocorticali).

Fattori di rischio e di protezione

L'aumento dell'età non è solo il più forte fattore di rischio per la demenza, ma anche l'unico fattore di rischio costantemente identificato dopo l'ottava decade di vita. Altri fattori associati ad una maggiore prevalenza sono livelli inferiori di istruzione, familiarità, malattie cardiovascolari (sia per demenze vascolari che per l'AD), eventi ictali multipli e il trauma cranico (soprattutto per l'AD).

Altri fattori sembra invece che svolgano un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo del deterioramento cognitivo, tra questi troviamo: un buon livello d'istruzione, un alto livello di status socioeconomico, corrette abitudini di vita (attività fisica, evitare l'abuso di alcool e fumo, mantenere una buona attività mentale) e alimentari unitamente al controllo dei fattori di rischio cerebrovascolari (come ad esempio ipertensione e obesità).

Recenti studi hanno riscontrato come anche il bilinguismo risulta essere un fattore protettivo in quanto è stato associato a un'insorgenza ritardata della demenza, indipendentemente dall'istruzione, e può proteggere in modo specifico dal calo dell'attenzione e del funzionamento esecutivo.

Diagnosi

L'American Psychiatric Association ha pubblicato la quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) nella quale è emerso un radicale cambiamento nella nomenclatura del disturbo cognitivo. Se nella precedente edizione si parlava di demenza ora ci si riferisce più genericamente al termine disturbo neurocognitivo. All'interno di questa categoria diagnostica si distinguono varie patologie i cui criteri sono basati su aree cognitive definite. Le aree considerate sono l'attenzione, la funzione esecutiva (pianificazione, processo decisionale, memoria di lavoro, flessibilità mentale), apprendimento, memoria, linguaggio, l'area percettivo-motoria e la cognizione sociale.

I criteri diagnostici del DSM-V per il disturbo neurocognitivo maggiore sono:

1. 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:
 - a. Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un significativo declino delle funzioni cognitive;

- b. Una significativa compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.
2. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (per es. necessitano di assistenza nelle attività strumentali complesse della vita quotidiana).
3. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium.
4. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per es., disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

La diagnosi di demenza richiede un'accurata raccolta anamnestica che vada ad indagare la storia medica, un esame cognitivo e neurologico. L'anamnesi rimane lo strumento diagnostico più importante e dovrebbe essere ottenuta sia dal paziente che da un familiare o dal caregiver. Nella storia medica si va ad indagare la natura della compromissione (i domini interessati dal decadimento), l'entità e il decorso del cambiamento (lento e progressivo nelle patologie degenerative o fluttuante e graduale come nella malattia cerebrovascolare). Si va inoltre ad indagare se il peggioramento è associato a problemi funzionali come lo svolgimento delle attività quotidiane (fare la spesa, pagare le bollette, guidare).

L'anamnesi deve concentrarsi anche sulle condizioni mediche che potrebbero influenzare la cognizione, inclusi fattori di rischio di malattie vascolari (come ipertensione e diabete), condizioni cerebrali esistenti (come ictus, morbo di Parkinson, trauma cranico), l'uso di farmaci che possono alterare la cognizione e la presenza di eventuali familiarità per le patologie dementigene.

Si eseguono successivamente degli screening che vanno a valutare le principali aree cognitive come la memoria, il linguaggio, le funzioni esecutive, a questo scopo gli strumenti più utilizzati sono il Mini-Mental State Examination (MMSE) e il Montreal Cognitive Assessment (MoCA). È di fondamentale importanza che le prestazioni del test di un paziente siano interpretate in conformità con le norme relative all'età e al livello di istruzione del paziente, e preferibilmente anche al suo gruppo culturale / linguistico.

Il Mini Mental State Examination (MMSE) è lo strumento di valutazione a livello internazionale per lo screening delle funzioni cognitive. Rappresenta un rapido e sensibile strumento per l'esplorazione della funzione cognitiva e delle sue modificazioni nel tempo, applicabile anche in forme di grave deterioramento. È costituito da diversi items che indagano la memoria, il linguaggio, l'orientamento spazio-temporale, l'attenzione, il calcolo e la prassia. Il punteggio totale è compreso tra un minimo di 0 (massimo deficit cognitivo) ed un massimo di 30 punti (nessun deficit). Un punteggio uguale o inferiore a 18 è indice di una grave compromissione delle abilità cognitive; un punteggio compreso tra 18 e 23 è indice di una compromissione da moderata a lieve, un punteggio pari a 26 è considerato borderline.

Il Milan Overall Dementia Assesment(MODA) è un altro strumento validato sulla popolazione italiana ed è stato costruito avendo come paradigma la demenza di Alzheimer. Anch'esso è molto utilizzato e permette di ottenere maggiori informazioni sulle funzioni cognitive del paziente. Bisogna tenere presente che i test di screening non sono strumenti che permettono da soli la diagnosi di demenza, ma possono comunque quantificare il livello di deficit cognitivo del paziente.

Oltre ad una valutazione neuropsicologica si procede poi con alcuni esami del sangue e delle indagini di neuroimaging per identificare l'atrofia corticale e ippocampale o neuropatologie potenzialmente curabili di demenza (p. Es., Tumore resecabile, o idrocefalo a pressione normale che può essere deviato), utilizzando la RM o la TC.

1. Malattia di Alzheimer

Definizione e cenni storici

Questa malattia prende il nome dal neurologo tedesco Alois Alzheimer (1864-1915) che per primo nel 1907 ne descrisse i sintomi e gli aspetti neuropatologici, dopo che all'esame autoptico di una donna, Auguste D., morta in seguito ad una insolita malattia mentale, notò una riduzione delle cellule nervose, la presenza di agglomerati, poi detti placche amiloidi, e di fasci di fibre aggrovigliate, i cosiddetti viluppi neuro-fibrillari.

La malattia di Alzheimer (AD) è il tipo più comune di demenza, rappresentandone almeno i due terzi dei casi. E' una malattia neurodegenerativa con insorgenza insidiosa e progressiva con compromissione delle funzioni comportamentali e cognitive tra cui memoria, comprensione, linguaggio, attenzione, ragionamento e giudizio. L'esordio prima dei 65 anni di età (esordio precoce) è insolito e si osserva in meno del 10% dei pazienti con malattia di Alzheimer. Non esiste una cura per la malattia di Alzheimer, sebbene siano disponibili trattamenti che possono migliorare alcuni sintomi.

I sintomi della malattia di Alzheimer dipendono dallo stadio della malattia. La malattia di Alzheimer è classificata in stadio preclinico o presintomatico, lieve e demenza a seconda del grado di deterioramento cognitivo. Il sintomo iniziale e più comune di presentazione è la perdita di memoria episodica a breve termine con relativo risparmio della memoria a lungo termine. La compromissione della memoria a breve termine è seguita da una compromissione della risoluzione dei problemi, del giudizio, del funzionamento esecutivo, della mancanza di motivazione e della disorganizzazione, che porta a problemi con il multitasking e il pensiero astratto. Inizialmente la compromissione del funzionamento esecutivo varia da sottile a significativa. Questo è seguito da disturbi del linguaggio e compromissione delle capacità visuospatiali. Anche i sintomi neuropsichiatrici come l'apatia, il ritiro sociale, la disinibizione, l'agitazione, la psicosi e il vagabondaggio sono comuni nelle fasi intermedie e avanzate. Nella fase avanzata della malattia si verificano difficoltà nell'esecuzione di compiti motori appresi (aprassia), disfunzione olfattiva, disturbi del sonno, segni motori extrapiramidali come distonia e

sintomi parkinsoniani. Questo è seguito dalla comparsa di riflessi primitivi, incontinenza sfinterica e totale dipendenza da terzi.

Epidemiologia

L'incidenza della malattia è molto elevata, e si ritiene rappresenti circa il 55% di tutti i casi di demenza, con una prevalenza variabile dall'1 al 6%, se si considerano tutte le fasce d'età, e si calcola che circa 400.000 persone ne siano attualmente affette in Italia.

La malattia colpisce entrambi i sessi, con predilezione per le donne, indipendentemente dalla loro maggiore durata di vita e si ipotizza che la carenza post-menopausale di estrogeni sia il fattore biologico che rende il sesso femminile più vulnerabile.

La malattia di Alzheimer è invariabilmente progressiva. L'aspettativa di vita media per una persona di età pari o superiore a 65 anni con diagnosi di Alzheimer è di circa 4-8 anni. Alcuni individui con malattia di Alzheimer possono vivere fino a 20 anni dopo i primi segni di malattia. La causa più comune di morte nella malattia di Alzheimer è la polmonite.

Fisiopatologia

La degenerazione neuronale che si riscontra nella demenza di Alzheimer avviene normalmente anche nell'anziano non patologico, ma la differenza sta che l'atrofia è più marcata e si diffonde più rapidamente rispetto ai soggetti sani. La malattia di Alzheimer è caratterizzata da un accumulo di placche neuritiche anormali e grovigli neurofibrillari.

Le placche sono lesioni microscopiche sferiche che hanno un nucleo di beta-peptide amiloide extracellulare. Il peptide beta-amiloide è derivato da una proteina transmembrana nota come proteina precursore dell'amiloide (APP). L'aumento dei livelli di beta-amiloide 42 porta all'aggregazione dell'amiloide che causa tossicità neuronale. Il gene APP si trova sul cromosoma 21, una delle regioni legate alla malattia di Alzheimer

familiare. La deposizione di amiloide si verifica intorno ai vasi meningei e cerebrali e alla materia grigia nella malattia di Alzheimer.

I grovigli neurofibrillari sono strutture intracitoplasmatiche fibrillari nei neuroni formate da una proteina chiamata tau. La funzione primaria della proteina tau è stabilizzare i microtubuli assonali. L'assemblaggio dei microtubuli è tenuto insieme dalla proteina tau. Nella malattia di Alzheimer, a causa dell'aggregazione della beta-amiloide extracellulare, si verifica un'iperfosforilazione della tau che quindi provoca la formazione di aggregati tau che si depositano all'interno dei neuroni. Si verificano prima nell'ippocampo e poi possono essere visti in tutta la corteccia cerebrale.

Basi genetiche

La malattia di Alzheimer può essere ereditata come malattia autosomica dominante ed in questo caso è collegata alle mutazioni di 3 geni: gene APP sul cromosoma 21, Presenilina1 (PSEN1) sul cromosoma 14 e Presenilina 2 (PSEN2) sul cromosoma 1. Le mutazioni di APP possono portare a una maggiore generazione e aggregazione di beta-peptide amiloide. Le mutazioni di PSEN1 e PSEN2 portano all'aggregazione della beta-amiloide. Le mutazioni in questi 3 geni rappresentano circa il 5-10% di tutti i casi e circa la maggior parte della malattia di Alzheimer ad esordio precoce.

L'apolipoproteina E è un regolatore del metabolismo dei lipidi ed è un altro marker genetico che aumenta il rischio di malattia di Alzheimer. L'isoforma e4 del gene APOE (situato sul cromosoma 19) è stata associata a forme più sporadiche e familiari di malattia. La presenza di un allele APOEe4 non sempre porta al morbo di Alzheimer, ma tra le persone portatrici di un APOE- l'allele e4 circa il 50% ha la malattia di Alzheimer e in coloro che hanno due alleli, il 90% sviluppano la malattia di Alzheimer. Ogni allele APOE e4 abbassa anche l'età di insorgenza della malattia. La presenza dell'allele APOE e4 è un importante fattore di rischio per la malattia di Alzheimer.

Fattori di rischio e fattori di protezione

Diversi fattori di rischio sono stati associati alla malattia di Alzheimer. L'età avanzata è il fattore di rischio più importante per l'insorgenza della malattia di Alzheimer come lo è più in generale per lo sviluppo della demenza. È noto che anche il trauma cranico, la depressione, le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, maggiore età dei genitori, il fumo, la storia familiare di demenza, l'aumento dei livelli di omocisteina e la presenza dell'allele APOE e4 aumentano il rischio di malattia di Alzheimer. I traumi cranici favorirebbero l'accumulo e la deposizione di β -proteina, attraverso meccanismi ancora sconosciuti. Anche la trisomia 21 è un fattore di rischio per la demenza a esordio precoce. Avere un parente di primo grado con malattia di Alzheimer aumenta il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer dal 10% al 30%. In una minoranza dei casi, intorno all' 1-2%, la malattia è trasmessa in modo dominante, a penetranza completa e tutte le generazioni sono pesantemente colpite da una forma ad esordio precoce ed aggressiva. Nel 50-60% dei casi esiste una familiarità debole che si esprime nella presenza di due individui affetti in generazioni diverse.

Si è riscontrato invece che l'istruzione superiore, l'uso di estrogeni da parte delle donne, l'uso di agenti antinfiammatori, attività ricreative come leggere o suonare strumenti musicali, una dieta sana e un regolare esercizio aerobico riducono il rischio di Alzheimer. Si ipotizza che la scolarità sia direttamente proporzionale al numero di sinapsi corticali, per cui gli individui con alta scolarità avrebbero una riserva biologica più consistente, e un conseguente ritardo nella comparsa di una eventuale demenza.

Diagnosi

Non esiste attualmente la possibilità di formulare una diagnosi certa in vita. La ricerca di un marker biologico diagnostico della malattia si è rivolta ad evidenziare nei tessuti variazioni quantitative e qualitative delle proteine implicate nel processo patologico. Tuttavia, poiché i valori di entrambe le molecole sono molto variabili, e largamente sovrapposti a quelli riscontrati nei controlli normali e in altre malattie, la loro valutazione nel liquor non fornisce una significativa sensibilità e specificità diagnostica. Gli stessi

limiti ha l'uso del genotipo dell'apolipoproteina E a scopo diagnostico, essendo l'allele 4 presente in soggetti anziani non dementi, e assente in una larga quota di soggetti affetti.

Di fondamentale importanza risulta essere l'anamnesi personale e familiare del paziente volta all'individuazione di malattie sistemiche, di familiarità per la patologia e volta all'individuazione dei farmaci assunti. Segue poi una valutazione cognitiva effettuata con test standardizzati per individuare eventuali deficit mnemonici e cognitivi.

Anche le neuroimmagini non offrono elementi diagnostici certi: la riduzione di volume dell'ippocampo, evidenziabile con RM, è il parametro più costantemente e precocemente associato alla malattia, ma presenta un'ampia variabilità e può essere osservato anche in soggetti sani. Attualmente, la diagnosi di malattia di Alzheimer non può contare sulla conferma di reperti di laboratorio e strumentali, e si affida all'applicazione di criteri diagnostici, fondati sull'esclusione di altre cause di demenza utilizzando un protocollo standardizzato (McKahn et al, 1984). Ne consegue una diagnosi di Alzheimer possibile, probabile, certa o definitiva.

Nel 2009 il National Institute of Aging of Alzheimer association ha elaborato i nuovi criteri per poter porre diagnosi di demenza e di demenza di Alzheimer.

Criteri per tutte le demenze (McKhann et al. 2009)

La demenza viene diagnosticata quando ci sono sintomi cognitivi o comportamentali (neuropsichiatrici) che:

1. Interferiscono con il funzionamento al lavoro o attività usuali
2. Rappresentano un calo rispetto ai livelli precedenti di funzionamento e rendimento
3. Non sono spiegate da delirium o disturbi psichiatrici
4. Il deterioramento cognitivo viene rilevato e diagnosticato attraverso una combinazione di: (1) acquisizione della storia da parte del paziente e di un informatore esperto e (2) una valutazione cognitiva oggettiva, un esame dello stato mentale al letto del paziente o test neuropsicologici. I test neuropsicologici

dovrebbero essere eseguiti quando l'anamnesi di routine e l'esame dello stato mentale al letto del paziente non possono fornire una diagnosi sicura.

5. Il deterioramento cognitivo o comportamentale coinvolge almeno due dei seguenti domini:
 - i. Compromissione della capacità di acquisire e ricordare nuove informazioni: i sintomi includono: domande o conversazioni ripetitive, oggetti personali smarriti, dimenticare eventi o appuntamenti, perdersi lungo un percorso familiare.
 - ii. Compromissione del ragionamento e gestione di compiti complessi, scarsa capacità di giudizio. I sintomi includono: scarsa comprensione dei rischi per la sicurezza, incapacità di gestire le finanze, scarsa capacità decisionale, incapacità di pianificare attività complesse o sequenziali.
 - iii. Abilità visuospatiali compromesse. I sintomi includono: incapacità di riconoscere volti o oggetti comuni o di trovare oggetti in vista diretta nonostante una buona acutezza, incapacità di azionare semplici strumenti o orientare gli indumenti sul corpo.
 - iv. Funzioni linguistiche alterate (parlare, leggere, scrivere). I sintomi includono: difficoltà a pensare a parole comuni mentre si parla, esitazioni; errori di parola, ortografia e scrittura.
 - v. Cambiamenti di personalità, comportamento o comportamento. I sintomi includono: fluttuazioni dell'umore insolite come agitazione, motivazione ridotta, iniziativa, apatia, perdita di pulsione, ritiro sociale, diminuzione dell'interesse per attività precedenti, perdita di empatia, comportamenti compulsivi o ossessivi, socialmente inaccettabili comportamenti.

Criteri clinici per la diagnosi di AD (McKhann et al. 2009)

I) AD probabile	<p>La diagnosi di AD probabile può essere posta quando il paziente:</p> <p>Soddisfa i criteri per la demenza descritti in precedenza e, inoltre, ha le seguenti caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Esordio insidioso. I sintomi hanno un inizio graduale nel corso di mesi o anni, non improvvisa nell'arco di ore o giorni;2) Storia chiara del peggioramento della cognizione per rapporto o osservazione;3) I deficit cognitivi iniziali e più importanti sono evidenti nella storia e rientrano in una delle seguenti categorie:<ol style="list-style-type: none">a) Presentazione amnesica: è la presentazione sindromica più comune della demenza da AD. I deficit dovrebbero includere compromissione dell'apprendimento e richiamo di informazioni apprese di recente. Dovrebbero esserci anche prove di disfunzione cognitiva in almeno un altro dominio cognitivo, come definito in precedenza.b) Presentazioni non amnestiche:<ol style="list-style-type: none">i) Presentazione linguistica: i deficit più evidenti sono nella ricerca di parole, ma dovrebbero essere presenti deficit in altri domini cognitivi.ii) Presentazione visuospaziale: i deficit più evidenti sono nella cognizione spaziale, tra cui agnosia degli oggetti, riconoscimento facciale alterato, simultagnosia e alessia. Dovrebbero essere presenti deficit in altri domini cognitivi.iii) Disfunzione esecutiva: i deficit più evidenti sono ragionamento, giudizio e risoluzione dei problemi compromessi. Dovrebbero essere presenti deficit in altri domini cognitivi.4) La diagnosi di probabile demenza da AD non dovrebbe essere applicata quando vi è evidenza di:
------------------------	--

	<p>a) concomitante patologia cerebrovascolare sostanziale, definita da una storia di ictus temporalmente correlata all'insorgenza o al peggioramento del deterioramento cognitivo; o la presenza di infarti multipli o estesi o grave carico di iperintensità della sostanza bianca;</p> <p>b) caratteristiche principali della demenza a corpi di Lewy diverse dalla demenza stessa;</p> <p>c) caratteristiche prominenti della demenza frontotemporale variante comportamentale;</p> <p>d) caratteristiche prominenti di afasia primaria progressiva variante semantica o afasia primaria progressiva variante non fluente / agrammatica; o (e) prove di un'altra malattia neurologica attiva concomitante, o una comorbilità medica non neurologica o l'uso di farmaci che potrebbero avere un effetto sostanziale sulla cognizione.</p>
<p>II) AD probabile con aumentato livello di certezza</p>	<p>A. Probabile demenza AD con declino documentato: nelle persone che soddisfano i criteri clinici fondamentali per una probabile demenza AD, il declino cognitivo documentato aumenta la certezza che la condizione rappresenta un processo patologico attivo e in evoluzione, ma non aumenta specificamente la certezza che il processo sia quello della fisiopatologia dell'AD. La probabile demenza da AD con declino documentato è definita come segue: evidenza di declino cognitivo progressivo nelle valutazioni successive basate su informazioni provenienti da informatori e test cognitivi nel contesto di una valutazione neuropsicologica formale o di esami standardizzati dello stato mentale.</p> <p>B. Probabile demenza AD in un portatore di una mutazione genetica causativa di AD. Nelle persone che soddisfano i criteri clinici fondamentali per una probabile demenza AD, l'evidenza di una mutazione genetica causale (in APP, PSEN1</p>

		o PSEN2), aumenta la certezza che la condizione sia causata da patologia da AD.
III)	AD	<p>Una diagnosi di possibile demenza da AD dovrebbe essere fatta in caso di:</p> <p>A. Decorso atipico: Il decorso atipico soddisfa i criteri clinici fondamentali in termini di natura dei deficit cognitivi per la demenza da AD, ma o ha un'improvvisa comparsa di deterioramento cognitivo o mostra dettagli storici insufficienti o documentazione cognitiva oggettiva del declino progressivo</p> <p>B. Presentazione etiologicamente mista: La presentazione etiologicamente mista soddisfa tutti i criteri clinici fondamentali per la demenza da AD, ma ha evidenza di:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. malattia cerebrovascolare concomitante, definita da una storia di ictus temporalmente correlata all'insorgenza o al peggioramento del deterioramento cognitivo; o la presenza di infarti multipli o estesi o grave carico di iperintensità della sostanza bianca; b. caratteristiche della demenza a corpi di Lewy diverse dalla demenza stessa; c. prove di un'altra malattia neurologica o di una comorbilità medica non neurologica o dell'uso di farmaci che potrebbero avere un effetto sostanziale sulla cognizione

Sintomatologia

Sono state distinte tre fasi della malattia:

1. **Fase preclinica:** In questa fase, gli individui sono asintomatici con prove di laboratorio definite. L'identificazione dei biomarcatori può aiutare a diagnosticare la malattia di Alzheimer in questa fase. Le proteine a basso contenuto di amiloide e tau aumentate nel liquor servono come biomarcatori ma non sono specifiche per la malattia di Alzheimer. Un'altra analisi ha indicato che una combinazione di diverse variabili come la positività all'ApoE4, aumento della proteina tau nel CSF e spessore della corteccia entorinale destra e volume dell'ippocampo destro alla risonanza magnetica possono predire la progressione all'MCI.
2. **Fase prodromica (MCI):** Il decadimento cognitivo lieve (MCI) è un termine ampiamente utilizzato che descrive uno stadio intermedio dalla normale funzione cognitiva alla demenza. In questa fase, i pazienti hanno compromissione della memoria o di altri domini come la capacità esecutiva o la funzione del linguaggio. Questi individui continuano a lavorare, socializzare e funzionare in modo indipendente. I pazienti con MCI progrediscono verso il tasso di demenza del 10% all'anno. I fattori di rischio per la progressione verso la demenza includono la gravità del danno al momento della diagnosi oltre agli altri fattori di rischio per la malattia di Alzheimer.

L'MCI identifica uno spettro di malattie che include il deterioramento nei domini cognitivi sia della memoria che non della memoria. I criteri per MCI sono: disturbo cognitivo, declino o menomazione; evidenza oggettiva di deterioramento nei domini cognitivi; attività funzionali essenzialmente normali; non demente. Si distinguono varie tipologie di MCI a seconda del deficit principale al momento iniziale.

Una presentazione clinica con compromissione della memoria è definita MCI amnestico (aMCI), mentre l'assenza di compromissione della memoria con presenza di compromissione in uno o più domini cognitivi come la funzione esecutiva, l'attenzione, il linguaggio e i domini delle abilità visospaziali, è caratterizzata come MCI non amnesico (naMCI). Questa classificazione per

sottotipo si riferisce all'eziologia e alla patologia sottostanti, alla presentazione clinica e ai risultati. Il numero di domini colpiti ha importanti implicazioni per comprendere l'entità della malattia o patologia cerebrale sottostante, la gravità della malattia e la probabilità di progressione verso la demenza. L'MCI a più domini denota una maggiore estensione della malattia rispetto all'MCI a dominio singolo, che a sua volta ha implicazioni per un più alto tasso di progressione dall'MCI alla demenza. Si ipotizza che l'aMCI a dominio singolo o multiplo progredisca in AD se c'è un'eziologia degenerativa sottostante. Al contrario, naMCI può progredire in demenze non AD come la demenza frontotemporale se un singolo dominio è affetto da un'eziologia degenerativa o demenza con corpi di Lewy se più domini sono affetti da un'eziologia degenerativa.

3. **Fase conclamata:** fase della demenza.

Nella fase conclamata della demenza si distinguono vari stadi, sebbene è grande la variabilità nella comparsa dei sintomi, e non sempre è possibile il riconoscimento delle diverse fasi.

In una prima fase (demenza lieve) si osserva: calo degli interessi, indifferenza verso i problemi familiari e lavorativi, turbe della memoria che, in genere, vengono minimizzate e attribuite a superlavoro e affaticamento. È spesso presente, all'esordio, la consapevolezza del calo delle funzioni intellettive e dell'aumentata difficoltà nel mantenimento di accettabili relazioni interpersonali. Ne consegue una reazione depressiva, che, in questo stadio iniziale, può porre problemi di diagnosi differenziale tra depressione e deterioramento mentale.

Nella fase successiva (demenza intermedia) il calo della memoria si rende molto evidente, così come la modificazione della personalità: l'attenzione, la capacità di critica e di giudizio, la partecipazione agli avvenimenti sono ridotte, con evidenti difficoltà nell'ambito lavorativo e familiare. Il malato non mostra interessi, diventa apatico e ritirato, sciatto e incurante della propria toilette quotidiana; diventano evidenti i disturbi del linguaggio e delle funzioni simboliche, con difficoltà a reperire le parole, a scrivere, ad eseguire calcoli e ad orientarsi; si possono riscontrare riflessi primitivi.

Nella terza fase (demenza severa), l'evoluzione peggiorativa diventa consistente: il soggetto dimostra gravi turbe mnesiche, anche della memoria a lungo termine; si accentua progressivamente la mancanza di cura dei propri affari, della propria famiglia, il soddisfacimento dei bisogni corporali avviene in modo inopportuno e sedi occasionali e inadeguate; gli oggetti e i familiari spesso non vengono riconosciuti; si può manifestare un «affaccendamento inoperoso» con apparente e impropria attività, oppure un comportamento apatico, indifferente ad ogni sollecitazione.

In fase ancor più avanzata (demenza terminale) subentrano: disturbi motori, quali segni extrapiramidali (rigidità e ipocinesia); crisi convulsive generalizzate; mioclonie. Il quadro finale è quello di una tetraparesi in flessione, e il decesso avviene in stato di marcato scadimento delle condizioni generali, per complicità infettive e broncopolmonari.

2. Degenerazione fronto-temporale

Definizione e cenni storici

Alla fine del XIX secolo Arnold Pick descrisse per la prima volta una serie di pazienti con progressiva afasia, aprassia e cambiamenti comportamentali associati ad atrofia frontotemporale (Pick, 1892). Tuttavia, il termine “degenerazione frontotemporale” (FTD) fu usato per la prima volta nel 1988 da Neary e colleghi per descrivere una sindrome clinica priva di specifiche connotazioni istologiche (Neary et al., 1988) andando a sostituire il termine di “degenerazione del lobo frontale di tipo non -Alzheimer” (Gustafson et al., 1987).

Con il termine degenerazione lobare fronto-temporale (FTLD) si intende un gruppo di demenze degenerative non-Alzheimer, eterogenee sul piano clinico e neuropatologico, caratterizzate da disfunzione dei lobi frontali e della porzione anteriore dei lobi temporali, che si manifestano prevalentemente con alterazioni del comportamento, della personalità, della condotta sociale e dell’ espressione verbale, con relativa conservazione della memoria, dell’ orientamento topografico e delle funzioni prassiche. (Loeb, Favale 2003).

Hanno peso diagnostico i disturbi comportamentali, come il disinteresse per la cura della persona, la disinibizione, gli atteggiamenti stereotipati e perseverativi; segni che precedono talora di anni il deficit cognitivo, soprattutto nelle forme familiari di malattia. Altri segni distintivi precoci sono l’amimia e la progressiva riduzione della fluenza verbale, associata a stereotipie. L’orientamento spaziale intatto è un elemento che orienta verso la demenza frontotemporale e non verso la malattia di Alzheimer. A differenza dell’Alzheimer, la demenza frontotemporale è prevalentemente presenile (esordio nella quarta e quinta decade di vita), ed ha un’alta incidenza di familiarità (circa il 50% dei casi).

Le neuroimmagini dimostrano un’atrofia dei lobi frontali e dei poli temporali, asimmetrica nei casi con precoci e prevalenti turbe del linguaggio, con una rarefazione della sostanza bianca sottocorticale maggiore di quella riscontrata nell’Alzheimer. Le

neuroimmagini funzionali (PET; SPECT) confermano un ipometabolismo nelle stesse regioni cerebrali.

E' possibile classificare nosograficamente la degenerazione lobare fronto-temporale nella variante comportamentale della degenerazione lobare fronto-temporale (Bv-FTLD) e nella variante linguistica della FTLD, a sua volta suddivisa in demenza semantica (sv-PPA) e afasia non fluente progressiva (nfv-PPA). (Gorno-Tempini 2011). Secondo alcuni Autori, nella forma linguistica rientrerebbe anche l'afasia logopenica, sebbene si ritiene che possa essere anche considerata come una variante atipica della demenza di Alzheimer. Esistono delle cosiddette sindromi da sovrapposizione in cui la FTLD si inserisce nel pattern clinico di altre patologie degenerative, ad esempio la Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP), la Degenerazione Corticobasale (CBD) e Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)

Epidemiologia

A causa delle difficoltà diagnostiche associate alla FTD, la reale prevalenza di questa malattia è probabilmente sottostimata. Il numero di disturbi psichiatrici e neurologici che possono assomigliare allo spettro della sintomatologia FTD può contribuire all'errata classificazione e alla sottostima.

Studi epidemiologici hanno stabilito che la FTD è la seconda causa più comune di demenza sotto i 65 anni con una prevalenza che si avvicina a quella dell'AD. L'incidenza della FTD è stimata tra 1,61 e 4,1 casi ogni centomila persone. L'età media di insorgenza è compresa tra 45 e 65 anni, rappresentando la prima causa di demenza di natura degenerativa in età presenile. Gli studi ad oggi disponibili non riportano una predilezione di genere nell'incidenza della patologia.

Di tutti i casi di FDT, il 60% dei casi è rappresentato dalla variante comportamentale e l'altro 40% dalle varianti linguistiche.

Per quanto riguarda la progressione, la FTD è caratterizzata da una durata di sopravvivenza più breve e da un declino cognitivo e funzionale più rapido rispetto alla

malattia di Alzheimer. La durata media della malattia è di circa 7-9 anni dalla comparsa dei sintomi clinici. Tuttavia, è altamente variabile e va da 18 mesi ai 20 anni. La durata della malattia varia anche tra i sottotipi di FTD; difatti tende ad essere più lunga nelle varianti linguistiche rispetto a quella comportamentale.

Basi genetiche e fattori di rischio

Attualmente, gli unici fattori di rischio per FTD sono la mutazione in alcuni geni. La demenza frontotemporale ha spesso una forte componente genetica che contribuisce alla sua patogenesi. Oltre la metà dei casi di FTD è sporadica, ma fino al 40% dei casi ha una storia familiare di demenza, malattie psichiatriche o sintomi motori. I tre geni più comuni responsabili di FTD sono:

3. Il gene C9ORF72 sul cromosoma 9
4. Il gene della progranulina GRN
5. Il gene MAPT (Microtubule Associated TAU protein) sul cromosoma 17

La bv-FTD è significativamente più ereditaria della PPA e la nvPPA è molto più probabile che sia familiare rispetto a svPPA.

Diagnosi

Per poter porre diagnosi di degenerazione lobare fronto-temporale occorre delineare un quadro complessivo a partire da indagini neurologiche, neuropsicologiche e strumentali. L'insieme di queste valutazioni permettono sia di effettuare una diagnosi sufficientemente accurata sia di distinguere il quadro demetigeno da altre patologie similari nelle manifestazioni cliniche.

In particolare, gli esami ematochimici e di neuroimaging permettono di escludere eventuali cause secondarie di demenza. Le neuroimmagini inoltre, con indagini strutturali quali la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) e

funzionali quali la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) e la Tomografia Computerizzata ad Emissione di Fotone Singolo (SPECT), consentono da un lato di osservare le aree cerebrali interessate e dall'altro di stabilire in quali aree sia realmente presente un ipometabolismo.

E' di fondamentale importanza effettuare un esame neurologico e una valutazione neuropsicologica completa al fine di esplorare in maniera specifica ed oggettiva i diversi domini cognitivi, in particolare memoria, attenzione, funzioni esecutive e linguaggio. La valutazione neuropsicologica deve inoltre comprendere un'analisi quantitativa e qualitativa volta ad indagare la presenza e l'entità dei diversi disturbi comportamentali.

In ultima istanza si procede ad una diagnosi differenziale che permette di identificare il corretto fenotipo di FTD in questione.

Recentemente sono stati riformulati i criteri diagnostici per individuare le varianti comportamentali e linguistiche che sono stati sintetizzati rispettivamente:

- Nella **tabella 1** sono riassunti i criteri diagnostici per la variante comportamentale (Rascovsky et al. 2011)
- Nella **tabella 2** sono riassunti i criteri diagnostici per la variante non fluente dell'PPA (Mesulam 2001)
- Nella **tabella 3** sono riassunti i criteri diagnostici per la variante semantica dell'PPA (Gorno-Tempini, 2011)

International Consensus Criteria for Behavioural Variant Frontotemporal Dementia (FTDC)	
I	Disturbo neurodegenerativo (deve essere presente per la diagnosi di bv-FTD): progressivo deterioramento cognitivo e/o del comportamento, desunto dall'osservazione clinica e/o dalla raccolta anamnestica.
II	bv-FTD possibile (devono essere presenti tre dei seguenti sintomi cognitivo/comportamentali (A-F), purchè persistenti o ricorrenti e non isolati o sporadici):

	<p>A. Insorgenza precoce di disinibizione. Almeno uno tra:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Comportamento sociale inappropriato – Perdita delle buone maniere – Impulsività <p>B. Insorgenze precoce di apatia o inerzia</p> <p>C. Insorgenza precoce di perdita di empatia. Almeno uno tra:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Disinteresse verso i sentimenti e/o bisogni altrui – Perdita degli interessi nei confronti del mondo esterno e delle relazioni interpersonali <p>D. Insorgenza precoce 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 – Stereoriepie verbali <p>E. Iperoralità e cambiamenti 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 eventuale ingestione di cose non commestibili <p>F. Sindrome disesecutiva con intatte funzioni mnesiche ed abilità visuo-percettive.</p>
III	<p>Bv-FTD probabile. Tutti i seguenti 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 la bv-FTD. Almeno uno tra:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Atrofia frontale e/o temporale anteriore alla TCo alla 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 patognomico di altra patologia di natura degenerativa</p> <p>B. Disturbi comportamentali ascrivibili ad un disturbo di natura psichiatrica</p> <p>C. Biomarkers fortemente indicativi di AD o di altre patologie degenerative</p>

Tabella 1. Criteri diagnostici per la bv-FTD

Criteri diagnostici per la variante non fluente dell’afasia progressiva primaria (Mesulam 2001)	
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>Ed almeno due dei seguenti:</p> <p>A. Compromissione della comprensione di frasi a sintassi complessa</p> <p>B. Intatta comprensione delle parole singole</p> <p>C. Intatto riconoscimento degli oggetti</p>
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 altre due:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Criteri diagnostici per la nfv-PPA B. Evidenza istopatologica di patologia degenerativa (ad esempio FTLD-tau, FTLD-TDP, AD) C. Presenza di mutazione genetica correlata con FTLD
<p>Affinché possa essere fatta diagnosi di PPA in tutte le sue varianti (nfv-PPA, sv-PPA, lnPPA) devono essere rispettati anche i seguenti criteri di inclusione e di esclusione.</p>	
<p>Criteri di inclusione (devono essere tutti soddisfatti):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il disturbo clinico predominante è a carico del linguaggio 2. Tale deficit compromette l'autonomia funzionale 3. Il disturbo fasico è il primo a comparire ed è il sintomo prominente all'esordio e nelle prime fasi di malattia 	
<p>Criteri di esclusione (devono essere tutti assenti):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Il pattern di deficit è meglio spiegato dalla presenza di altra malattia non degenerativa del sistema nervoso o da altre patologie 2. I disturbi cognitivi sono ascrivibili ad un disturbo di natura psichiatrica 3. Mancato deficit a carico della memoria episodica, della memoria visiva e delle abilità visuo-percettive sin dalle prime fasi di malattia 4. Marcati disturbi comportamentali sin dalle prime fasi di malattia. 	

Tabella 2. Criteri diagnostici per la nfv-PPA

Criteri diagnostici per la variante semantica dell'afasia progressiva primaria (Gorno-Tempini, 2011)	
I	<p>Diagnosi clinica di sv-PPA. Presenza di (core features; entrambe devono essere presenti):</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Compromissione della denominazione B. Compromissione della comprensione di singole parole <p>E almeno tre fra:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Compromissione del riconoscimento di oggetti, in particolare quelli poco familiari o a bassa frequenza d'uso B. Dislessia o disgrafia superficiale C. Conservazione della ripetizione D. Conservazione della produzione linguistica, nella componente grammaticale e articolatoria
II	<p>Diagnosi di sv-PPA con supporto di neuroimaging. Entrambi i seguenti devono essere presenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Criteri diagnostici per sv-PPA B. Neuroimaging che documenta (almeno uno): <ul style="list-style-type: none"> a. Atrofia prevalente a livello del lobo temporale anteriore b. Ipometabolismo prevalente a livello del lobo temporale anteriore alla PET o alla SPECT
III	<p>Diagnosi di certezza sv-PPA</p> <p>Deve essere presente il criterio A ed almeno uno degli altri due:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Criteri diagnostici per sv-PPA B. Evidenza istopatologica di una specifica patologia neurodegenerativa (ad esempio FTLN, AD) C. Presenza di una mutazione genetica correlata con FTLN

Tabella 3- criteri diagnostici per la sv-PPA (Gorno-Tempini, 2011)

Variante comportamentale (bv-FTD)

La demenza frontotemporale variante comportamentale (bvFTD) si presenta con cambiamenti precoci nel comportamento, nella personalità, nelle emozioni e nel controllo esecutivo. Questi cambiamenti possono includere nuovi sintomi comportamentali come disinibizione, nuove compulsioni, cambiamenti nella dieta o sintomi come l'apatia e la mancanza di empatia. Spesso questi sintomi sono scambiati per una malattia psichiatrica e ciò rende i pazienti affetti da bvFTD ad alto rischio di diagnosi errate.

Nelle prime fasi di malattia i disturbi del linguaggio non sono comuni ed il quadro clinico è generalmente dominato dalle modificazioni del comportamento.

Affinché si possa porre diagnosi di bvFTD, è necessaria una costellazione di almeno tre sintomi che rientrano nelle sei categorie che includono: disinibizione, apatia, mancanza di empatia, compulsioni, iperoralità e disfunzione esecutiva (Rascovsky et al. 2011).

La disinibizione include comportamenti socialmente inappropriati come invasione dello spazio interpersonale, contatto inappropriato, eccessiva familiarità con estranei, uso di un linguaggio inappropriato e fatuità nei discorsi). Associata alla disinibizione può esserci un cambiamento nella consapevolezza di sé, che può sfociare in una piena anosognosia (mancanza di consapevolezza) verso la malattia oppure indifferenza verso la propria diagnosi di bvFTD e l'impatto che può avere sugli altri, questo fenomeno è chiamato "anosodiaforia frontale".

Un altro sintomo è l'apatia, che può essere affettiva, motoria o cognitiva. I sintomi dell'apatia possono anche includere il ritiro sociale, nelle attività lavorative, nelle funzioni familiari o negli hobby. L'apatia è facilmente interpretata erroneamente come depressione.

E' stato riscontrato nei pazienti affetti da bv-FTD anche un deficit nel riconoscimento facciale delle emozioni e questo risulta essere connesso anche ai deficit di cognizione sociale frequentemente presenti in questi pazienti. La cognizione sociale è un termine generico che si riferisce a un insieme di abilità quali la capacità di riconoscere le emozioni negli altri, la mentalizzazione sugli stati mentali di altre persone (teoria della mente,

ToM), l'empatia, la conoscenza delle norme sociali, il ragionamento morale tutto ciò al fine di comportarsi in modo appropriato nei contesti sociali. I pazienti con bvFTD hanno un deficit acquisito nella "teoria della mente", il che significa che hanno difficoltà ad apprezzare il mentale stato e prospettiva degli altri. Questo è un deficit chiave che quasi certamente contribuisce alla loro ridotta empatia, una fonte di notevole disagio per il caregiver.

Possono essere presenti anche comportamenti perseveranti, stereotipati o compulsivi nella bvFTD, come ad esempio picchiare, battere le mani, sfregare, pizzicare e schiacciare le labbra. Anche il discorso può diventare stereotipato con schemi ripetitivi specifici.

I test neurocognitivi standard nei pazienti con bvFTD dimostrano classicamente i deficit nei compiti delle funzioni esecutive, con relativo risparmio nella memoria e nei domini visuospatiali. Tuttavia, molti pazienti con malattia in stadio iniziale possono ancora svolgere bene i compiti esecutivi, in particolare quei pazienti con atrofia predominante temporale destra. I pazienti con bvFTD mostrano generalmente scarse prestazioni nei compiti di riconoscimento dell'espressione facciale, in particolare per le emozioni negative, così come per i compiti di teoria della mente, come i cartoni animati visivi in cui devono comprendere lo stato mentale degli altri. La considerazione degli aspetti qualitativi della prestazione durante i test neurocognitivi, compresi i comportamenti e i tipi di errore, può essere più utile dei punteggi grezzi per rilevare bvFTD. In particolare, durante i test, i pazienti con bvFTD possono apparire irrequieti, apatici, perseveranti, confabulatori e impulsivi, non riuscendo ad aspettare che l'esaminatore finisca le istruzioni del compito e includendo spiegazioni nei test di fluidità fonemica.

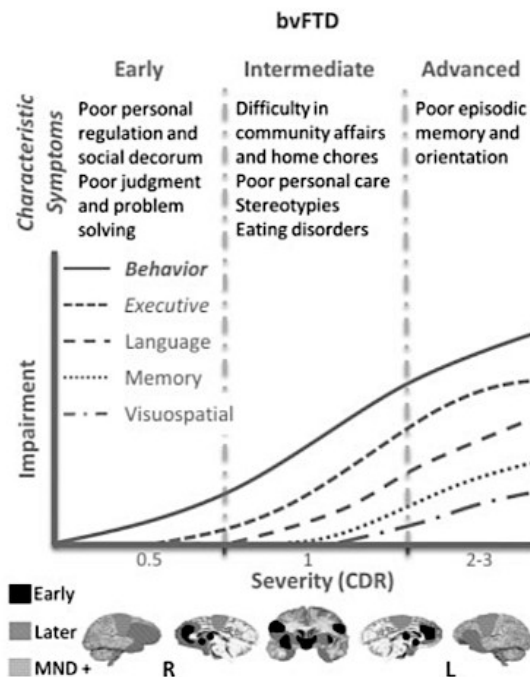


Fig. 1 Modello cognitivo, comportamentale e pattern di atrofia associato alla progressione di malattia nella variante comportamentale FTD [Karageorgiou et al., 2014].

Afasia progressiva Primaria (PPA)

La caratteristica clinica principale della PPA è il declino progressivo e insidioso del linguaggio che interessa almeno uno tra i seguenti domini: la produzione del linguaggio, la denominazione di oggetti, la sintassi o la comprensione delle parole (Gorno-Tempini et al. 2011). Altri deficit cognitivi o comportamentali possono svilupparsi successivamente, ma non devono essere il disturbo iniziale e predominante e il linguaggio deve anche rimanere il dominio più compromesso durante tutto il decorso della malattia (Mesulam 1982, 2003). Per circa 2 decenni, le PPA sono state suddivise in demenza semantica e afasia progressiva non fluente, sebbene diversi casi di PPA non rientrassero in questa categorizzazione binaria (Gorno-Tempini et al., 2011). Un terzo tipo di variante che era fluente con frasi sintatticamente semplici ma frequenti pause di ricerca delle parole è stato descritto da Gorno-Tempini et al. è chiamato afasia progressiva primaria logopenica (lvPPA).

Attualmente si distinguono tre varianti fenotipiche dell'PPA:

- ~ la variante semantica della PPA (svPPA)
- ~ la variante non fluente / agrammatica della PPA (nfvPPA)
- ~ la variante logopenica della PPA (Gorno-Tempini et al., 2011).

La variante logopenica della PPA è stata correlata prevalentemente con la patologia dell'AD, gli altri due tipi, svPPA e nfvPPA, sono considerati parte dello spettro FTD e sono prevalentemente associati alla neuropatologia FTD.

Variante non fluente (nfv-PPA)

La variante non fluente è riscontrabile in circa il 25% dei pazienti con FTD.

I pazienti con nfvPPA hanno un linguaggio non fluente, con due caratteristiche fondamentali che sono l'agrammatismo e la produzione lenta del linguaggio che rende l'eloquio difficoltoso, emesso con sforzo, con errori consistenti e distorsioni del suono.

I deficit grammaticali sono solitamente più lievi e si manifestano in frasi brevi e semplici, ricche di omissioni dei morfemi grammaticali. La comprensione di singole parole, così come l'abilità di riconoscere persone ed oggetti, sono relativamente intatte. I pazienti con la variante non fluente tendono a produrre più nomi che verbi, mentre l'esatto opposto si osserva in pazienti con demenza semantica. Con il progredire della malattia l'eloquio si fa sempre più ridotto (frasi più corte, grammatica più semplice), arrivando ad essere telegrafico per l'omissione di brevi parole di collegamento e di altre parole funzionali, dell'uso di parole nell'ordine sbagliato e dell'uso improprio di desinenze, tempi verbali, pronomi, preposizioni e congiunzioni. Questa variante può essere anche accompagnata da aprassia orale, quindi si riscontrano difficoltà evidenti nella pianificazione articolatoria portando a tentativi ed errori impegnativi nei movimenti orofacciali nello sforzo di produrre i suoni corretti. La presenza di aprassia orale può portare anche a difficoltà nell'iniziare a deglutire, tossire e sbadigliare.

La funzione esecutiva può mostrare una sottile disfunzione, ma la memoria e le capacità visuospatiali rimangono relativamente risparmiate all'inizio del decorso della malattia (Gorno-Tempini et al., 2004).

Anche la prosodia della parola viene interrotta, influenzando così il suo ritmo naturale, la sua velocità (che di solito porta a un rallentamento), il volume o l'intonazione (Josephs et al. 2006). Vi sono tipicamente suoni vocali distorti (errori fonetici) a causa di errori nell'esecuzione di suoni vocali programmati, caratterizzati da delezioni di sillabe o consonanti, inserimenti, sostituzioni, distorsioni, ripetizioni e prolungamenti. La scrittura può essere intatta o mostrare errori grammaticali in seguito nella malattia.

I pazienti frequentemente sviluppano deficit motori generalizzati quali rigidità e disturbi della deambulazione.

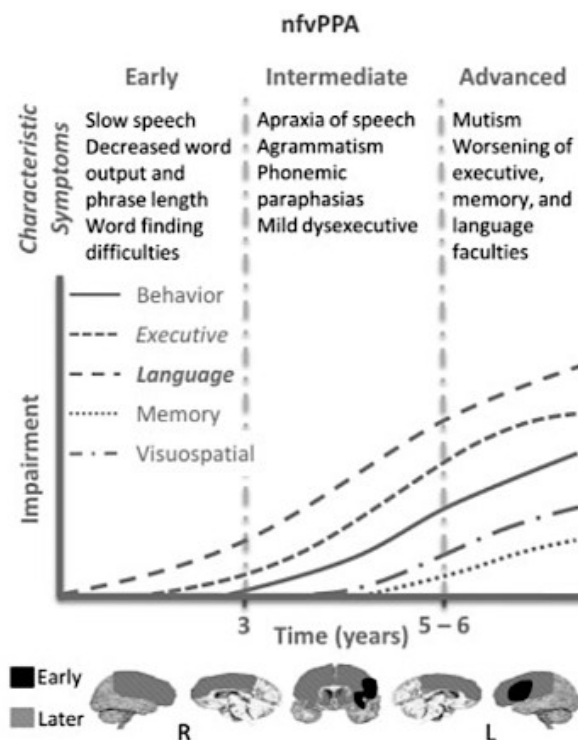


Fig. 2 Modello cognitivo, comportamentale e pattern di atrofia associato alla progressione di malattia nell'afasia progressiva non fluente [Karageorgiou et al., 2014].

Variante logopenica (lv-PPA)

Circa il 30% dei pazienti con PPA ha la variante lvPPA. Il profilo clinico della variante logopenica è caratterizzato da eloquio rallentato, con deficit nel reperimento di singoli vocaboli e nella ripetizione di frasi. Si ipotizza che il deficit centrale sia carico della memoria fonologica a breve termine, nello specifico del loop fonologico. Si osserva infatti che la ripetizione e la comprensione di frasi risentono di un effetto lunghezza e familiarità. Inoltre, gli errori compiuti sono prevalentemente di tipo fonologico. L'articolazione e la prosodia sono preservate, sono assenti i disturbi di comprensione lessicale e nella memoria semantica. I pazienti con la tipologia logopenica producono un numero di parole per minuto intermedio tra la tipologia non fluente e quella semantica, con meno distorsioni ed errori sintattici in rispetto alla variante non fluente e meno anomalie rispetto alla demenza semantica. I pazienti presentano dislessia fonologica (deficit nella lettura di non parole, possibile solo applicando le regole di transcodifica tra grafema e fonema), il pattern opposto a quello dei pazienti con demenza semantica, i quali manifestano dislessia superficiale (deficit prevalente con parole irregolari la cui corretta pronuncia dipende dalla comprensione del significato). Con il progredire della malattia i pazienti sviluppano un'afasia globale ed eventualmente sintomi tipici della malattia di Alzheimer ad esordio precoce (deficit visuo-spaziali, mnestici ed esecutivi).

Spesso è difficile differenziare pazienti con lvPPA da quelli con PPA non fluente. Tuttavia, le caratteristiche chiave di differenziazione per lvPPA sono la mancanza di agrammatismo, mancanza di linguaggio aprassia, mancanza di aprassia orofacciale, prosodia conservata e ripetizione della frase ridotta (Gorno-Tempini et al.2008; Chare et al.2014).

Variante semantica (sv-PPA)

La SvPPA rappresenta circa il 20% dei casi di FTD e si presenta con un'età media di insorgenza di 60 anni, in un intervallo che va dai 40-79 anni. Tra i principali fenotipi clinici nella FTD, svPPA è la meno probabile che abbia una causa genetica alla base dell'eziologia.

Il deterioramento del linguaggio nella svPPA si manifesta inizialmente come una ridotta conoscenza semantica di parole, oggetti e concetti, che influisce sul linguaggio parlato attraverso lo sviluppo di un vocabolario ridotto e la conseguente anomia, inizialmente per parole a bassa frequenza e solo successivamente per parole di uso comune. Il primo sintomo è spesso la scarsa comprensione di singole parole. Sebbene la fluidità e la grammatica siano generalmente mantenute, il discorso diventa sempre più vuoto, con parole vaghe o frasi gergali che sostituiscono nomi e verbi specifici.

Un'altra difficoltà frequentemente riscontrata è la dislessia e disgrafia superficiale che consiste nella difficoltà di lettura e scrittura di parole irregolari proprio perché il paziente ha perso la conoscenza semantica della parola. La ripetizione di frasi è generalmente preservata e non si osservano deficit articolatori. Gli altri domini cognitivi come la memoria episodica, la funzione visuoperceptiva, il calcolo e le funzioni esecutive risultano preservate. Quando l'atrofia peggiora e si estende ad altre strutture cerebrali, si altera la funzione semantica attraverso modalità multiple, portando ad agnosia associativa nelle varie sfere sensoriali e si possono sviluppare disturbi comportamentali quali disinibizione, compulsioni ed alterazioni delle abitudini alimentari.

I criteri di ricerca clinica per lo svPPA con predominanza linguistica (a sinistra) devono includere le caratteristiche principali ovvero una denominazione ridotta e deficit di comprensione di singole parole. Ci devono essere anche tre dei seguenti quattro criteri: conoscenza dell'oggetto compromessa, dislessia superficiale, ripetizione risparmiata e produzione del linguaggio risparmiata (Gorno-Tempini et al., 2011)

Se si tratta di svPPA con predominanza comportamentale (destra) i cambiamenti caratteristici sono: la distanza emotiva, l'irritabilità, comparsa di compulsioni, isolamento sociale, disturbi del sonno, dell'appetito e della libido. I pazienti con svPPA temporale destra possono spesso mancare di pragmatica sociale. Possono essere fatui nelle argomentazioni, raccontare storie prolisse, e interrompere i propri cari e non riconoscendo ciò come comportamenti inadeguati. Si pensa che questa incapacità di cogliere segnali sociali abbia a che fare con l'incapacità di leggere le emozioni sui volti.

I test neuropsicologici devono includere lo screening semantico per le parole a bassa frequenza, con un test come il Boston Naming Test (BNT), poiché le 2 parole (penna,

orologio) nell'MMSE non sono abbastanza sensibili da rilevare la svPPA precoce. Alle batterie linguistiche i pazienti con PPA dimostrano deficit nella comprensione di una sola parola quando viene chiesto di definire singole parole. La produzione del parlato durante le descrizioni delle immagini mostra un tasso di produzione di parole normale o quasi normale ma un uso frequente di parole di riempimento. Nel test piramidi e palme, si riscontrano spesso deficit proprio a testimoniare come le difficoltà semantiche siano le principali in questa tipologia di demenza. I pazienti con PPA variante semantica possono mostrare un modello interessante di deficit di memoria episodica opposto a quello osservato nell'AD, con un migliore richiamo di eventi e persone recenti e relativa perdita di memorie autobiografiche più remote. Un discorso loquace ma vuoto, tangenziale o ripetitivo è evidente durante il corso dell'esame. Il resto dell'esame neurologico, inclusi i riflessi frontali, è tipicamente normale.

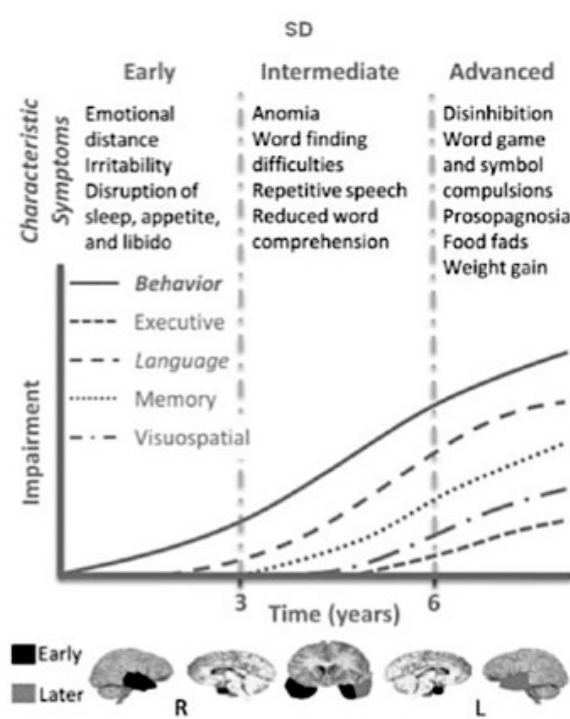


Fig. 3 Modello cognitivo, comportamentale e pattern di atrofia associato alla progressione di malattia nella demenza semantica [Karageorgiou et al., 2014].

Caratteristiche anatomopatologiche

La variante comportamentale della FTD si presenta con atrofia del lobo temporale frontale e / o anteriore su neuroimaging strutturale (MRI o TC) o ipometabolismo su PET o SPECT. I singoli sintomi comportamentali presenti sono associati a specifiche aree atrofiche. I cambiamenti alimentari e l'iperoralità sono associati all'atrofia della corteccia frontale orbitale, della corteccia insulare destra e dello striato (Whitwell et al., 2007; Woolley et al., 2007). Alcuni suggeriscono anche il coinvolgimento dell'ipotalamo (Piguet, 2011). La disinibizione è collegata alla degenerazione della corteccia frontale orbitale destra (Tekin & Cummings, 2002; Tranel, Bechara, & Denburg, 2002). L'atrofia nei lobi prefrontali mediali e nel cingolato anteriore è stata correlata all'apatia nella bvFTD (Holroyd & Yeung, 2012; Rosen et al., 2005; Rosen, Gorno-Tempini, et al., 2002).

La caratteristica classica di neuroimaging della variante non fluente è l'atrofia e l'ipometabolismo del lobo frontale sinistro (e inferiore) e della corteccia insulare (Rohrer et al. 2009b) che gradualmente si diffonde verso la corteccia premotoria supplementare e i gangli della base.

Il pattern anatomopatologico riscontrabile alle indagini di neuroimaging strutturale della svPPA evidenzia un'atrofia del polo temporale anteriore bilaterale e nelle stesse zone ipoperfusione nelle tecniche di imaging funzionale. La neurodegenerazione colpisce bilateralmente ma nelle prime fasi della malattia può presentarsi lateralizzata ad un emisfero. La maggior parte dei pazienti presenta atrofia predominante del lobo temporale sinistro, che porta al disturbo del linguaggio classico della svPPA, se invece l'atrofia è inizialmente rilegata al lobo temporale destro si parlerà di svPPA con predominanza comportamentale.

Il pattern di atrofia che caratterizza i pazienti con la variante logopenica origina dalla giunzione temporo-parietale sinistra e si estende alle cortecce temporale posteriore e parietale inferiore, con coinvolgimento del giro sopramarginale ed angolare. Nuove tecniche di Pet molecolare (marcatori per l'amiloide), l'esame del liquor e studi neuropatologici hanno confermato che la variante logopenica non fa parte lo spettro di

patologie della tipologia frontotemporale ma è una variante atipica, ad esordio precoce della malattia di Alzheimer.

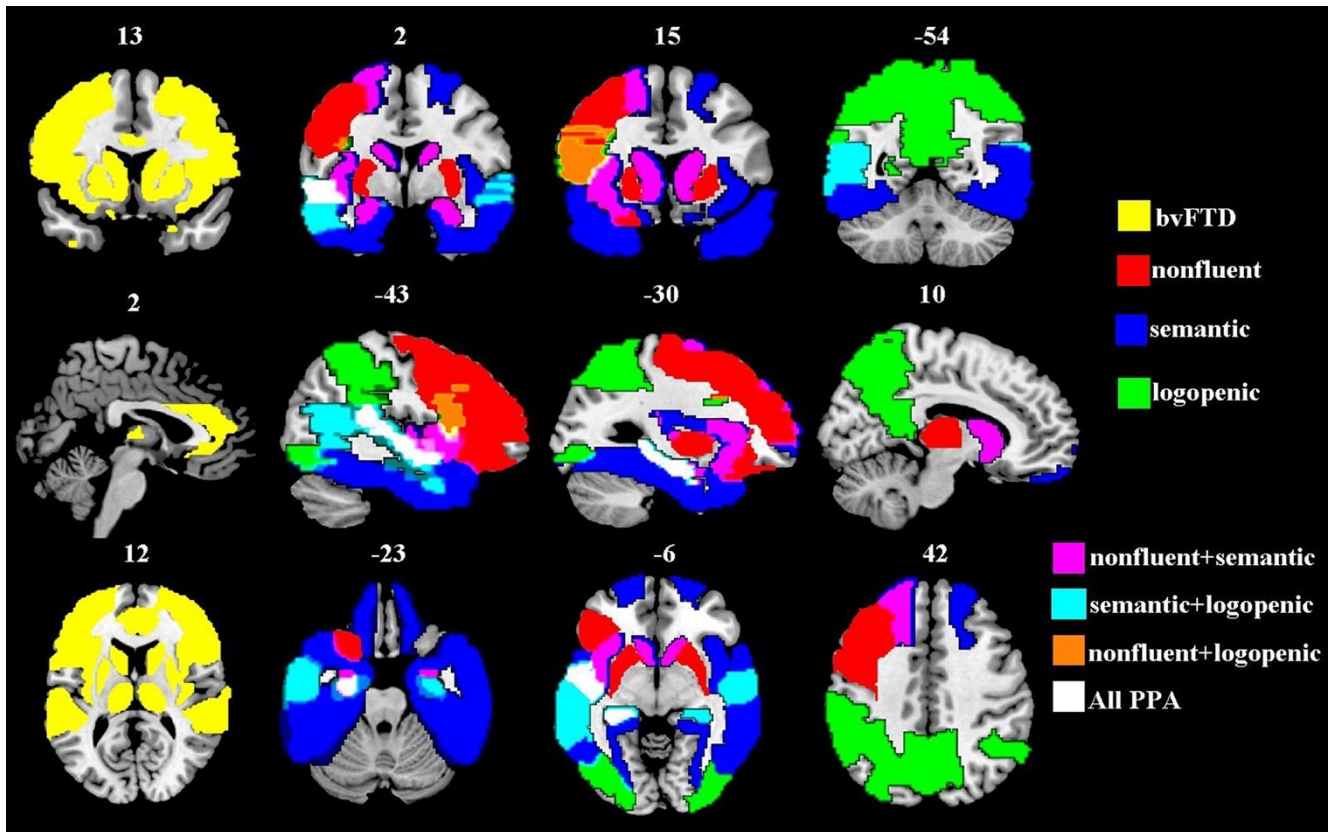


Fig. 4 Modelli caratteristici di atrofia della materia grigia nei quattro principali sottotipi clinici FTD, sovrapposti a. Le sezioni coronale, sagittale e assiale rappresentative vengono visualizzate rispettivamente nella prima, seconda e terza riga. Immagini riprodotte da Agosta et al. 2012a.

4. Il modello neuropsicologico del linguaggio

Il sistema semantico-lessicale

Gli studi svolti negli ultimi anni sui meccanismi che consentono l'elaborazione delle parole, hanno portato alla conclusione che le informazioni relative al significato di una parola sono separate dalle informazioni relative al modo in cui quella parola si pronuncia ed al modo in cui quella parola si scrive. Le informazioni relative al significato di una parola sono contenute in una componente unica, indipendente dalla modalità di presentazione dello stimolo e dalla modalità di produzione della risposta, ovvero il Sistema Semantico-lessicale.

L'elaborazione della parola avviene in stadi distinti e che l'attivazione di questi stadi avviene secondo un preciso ordine sequenziale spazio-temporale in cui ogni stadio deve essere completato per poter passare allo stadio successivo. Per le sue caratteristiche, il sistema semantico interviene in tutti i compiti di produzione e di comprensione di singole parole.

Il modello neuropsicologico del linguaggio presuppone l'esistenza di: (fig.1)

- Una componente centrale, il sistema semantico in cui sono contenute le informazioni sui significati delle parole
- Due componenti lessicali ovvero il lessico fonologico di input ed il lessico ortografico di input che sono responsabili del riconoscimento e della comprensione di parole presentate oralmente e per iscritto.
- Due componenti lessicali ovvero il lessico fonologico di output e il lessico ortografico di output che sono coinvolti nella produzione di parole nella modalità orale e scritta.
- Due meccanismi di memoria a breve termine specifici per modalità, i buffer

Il lessico fonologico di input ed il lessico fonologico di output contengono le informazioni relative agli aspetti fonologici delle parole (la loro struttura in sillabe, i suoni che le costituiscono, la collocazione dell'accento).

Il lessico ortografico di input ed il lessico ortografico di output contengono le informazioni relative all'ortografia della parola (le lettere che la costituiscono, la loro natura di vocali e consonanti, la presenza di lettere doppie e la struttura sillabica).

La presenza di componenti distinte per il riconoscimento e per la produzione di parole implica che riconoscere una parola non è sufficiente a produrla. Affinchè questo avvenga è necessario il normale funzionamento della componente semantica e delle componenti lessicali di output, grazie alle quali è possibile pronunciare la sequenza di suoni o scrivere la sequenza di lettere che costituiscono la parola.

La presenza di un'unica componente semantica, in cui sono depositate le conoscenze concettuali delle parole, cioè le informazioni relative al loro significato, implica che tale componente intervenga ogniqualvolta si debba comprendere o si debba produrre una parola. Il fatto che il Sistema Semantico non sia specifico per modalità (orale o scritta), sia indipendente dalle modalità di presentazione o di produzione delle parole, implica che esso intervenga nella comprensione di parole presentate oralmente e per iscritto, così come nella produzione orale e scritta di parole. Il funzionamento del Sistema Semantico è dunque indispensabile per la comprensione e per la produzione di parole, sia nella modalità orale sia nella modalità scritta.

Il significato di una parola può essere rappresentato in termini di tratti semantici, cioè di informazioni astratte relative alle proprietà dell'oggetto rappresentato. Per fare un esempio, i tratti semantici che specificano il significato della parola limone potrebbero essere: [flora, frutto, agrume, cresce in climi caldi, si trova su un albero, ha una forma ovale con un piccolo cono ad un'estremità, è di colore giallo, ha una buccia dura e rugosa che ricopre una struttura interna a spicchi che contengono semi, si può mangiare]. Alcuni di questi tratti specificano invece caratteristiche funzionali del limone (l'essere un vegetale, l'ambiente geografico, la funzione), che possono invece essere acquisite tramite la nostra conoscenza dell'oggetto in questione e non sono sotto la diretta influenza dei sensi. In generale, i tratti percettivi di un oggetto si identificano principalmente in forma, colore, dimensioni, consistenza esterna o interna (liscio, ruvido, molle o duro); i tratti funzionali si identificano principalmente nel contesto (dove, quando e come si trova), e nelle modalità di utilizzo (a cosa serve, come si usa e chi lo usa). Parole diverse possono

avere in comune uno o più tratti semantici. Ritornando all'esempio del limone, alcuni tratti semantici che ne definiscono il significato sono condivisi da altre parole. La mela è anch'essa un frutto che cresce sull'albero; la banana è un frutto di colore giallo; il melone ha spesso forma ovale, l'arancia ha la buccia rugosa e una struttura interna a spicchi. Tutte queste parole, che hanno in comune molti tratti semantici, sono incluse nella stessa categoria semantica; ovvero appartengono alla categoria vegetali.

Studi condotti su soggetti afasici hanno dimostrato che, in seguito ad una lesione cerebrale, diverse categorie semantiche possono essere selettivamente danneggiate o risparmiate. Questo è riscontrato anche in alcune tipologie di demenze, come appunto la demenza semantica. E' possibile trovare pertanto soggetti che hanno difficoltà nell'elaborare parole che definiscono animali, ed hanno un comportamento del tutto normale nell'elaborazione di parole che si riferiscono ad oggetti, o viceversa. La presenza di simili comportamenti avvalorata l'ipotesi di un'organizzazione interna del Sistema Semantico basata su categorie semantiche. Sono state studiate quattro categorie semantiche: esseri umani, fauna (animali), flora (frutta e vegetali) e manufatti (oggetti).

Da alcuni studi sono emerse anche dissociazioni tra parole concrete e parole astratte, le prime sembrano essere più resistenti in seguito a lesioni cerebrali probabilmente per la capacità del soggetto di comprenderne il significato attraverso i sensi.

Un ulteriore aspetto rilevante dell'organizzazione del Sistema Semantico è il ruolo svolto dalla struttura morfologica delle parole. Le parole sono costituite infatti, da una parte invariabile, la radice, e una parte variabile, gli affissi. Gli affissi possono precedere (prefissi) o seguire (suffissi) la radice, modificandone il significato e a volte la classe grammaticale. Numerosi lavori della letteratura dimostrano che radici e flessioni possono essere risparmiati o danneggiati selettivamente in seguito ad una lesione cerebrale.

Altri studi ancora suggeriscono un'organizzazione gerarchica del sistema semantico, articolato in categorie più generali, o sovraordinate, e categorie più specifiche o subordinate (Collins, Quillan 1969); secondo questo modello le categorie subordinate risulterebbero più vulnerabili delle sovraordinate (Warrington 1975). E' possibile dunque

che il paziente con compromissione del sistema semantico-lessicale sia in grado di dire che il pappagallo è un essere vivente, un animale, un uccello (queste sovraordinate possono essere risparmiate), ma può non recuperare informazioni per cui il pappagallo è un piccolo animale domestico, piccolo e colorato (subordinate). E' stata inoltre avanzata l'ipotesi che all'interno di ogni categoria il significato di uno stimolo sia costituito da un insieme di tratti semantici (per esempio la rappresentazione semantica della parola pappagallo risulta costituita dai seguenti tratti: animale, domestico, uccello, ha le ali). Questo tipo di rappresentazione semantica determina una relazione categoriale tra gli stimoli.

Componenti lessicali

Per quanto riguarda le componenti lessicali, anche al loro interno sembra esserci una specifica organizzazione. In ciascuna sottocomponente del sistema (lessico fonologico di input e di output, lessico ortografico di input e di output) le informazioni sono organizzate in base alla classe grammaticale e alla frequenza d'uso.

I nomi, i verbi, gli aggettivi ed i funtori sono rappresentati separatamente all'interno di ciascuna sottocomponente lessicale. Di conseguenza, in presenza di deficit lessicali, una o più classi grammaticali possono essere danneggiate selettivamente.

Le parole con frequenza d'uso maggiore, cioè quelle che ricorrono più frequentemente nel linguaggio parlato e scritto, sembrano essere più resistenti alle lesioni cerebrali. E' frequente pertanto osservare delle prestazioni peggiori in pazienti afasici per parole a bassa frequenza (ad esempio "quadrupede") rispetto a quelle ad alta frequenza (ad esempio "cane"), questo viene comunemente chiamato "effetto di frequenza".

Meccanismi sublessicali e buffer

Affianco ai meccanismi semantico-lessicali indispensabili nella produzione di parole si trovano le procedure sublessicali che sono fondamentali per ripetere, leggere o scrivere sequenze di suoni o lettere che incontriamo per la prima volta e di cui non conosciamo il significato o parole prive di senso definite non parole.

Le procedure sublessicali intervengono anche nella lettura, nella scrittura, nella ripetizione e nella copia di parole che conosciamo, in questo caso esse lavorano in parallelo con la via semantico-lessicale. In condizioni di normalità, i meccanismi lessicali sono più efficienti di quelli sublessicali.

I meccanismi sublessicali sono quattro ed agiscono segmentando le parole in unità più piccole dei morfemi (più piccole cioè di radici e flessioni). In tal modo avviene una conversione diretta (lettera per lettera o sillaba per sillaba), dal codice di cui lo stimolo è presentato al codice in cui lo stimolo viene prodotto. Ciascun meccanismo di conversione è impiegato in uno specifico compito: la conversione fonema-grafema nella scrittura sotto dettato, la conversione grafema-fonema nella lettura ad alta voce, la conversione fonema-fonema nella ripetizione e la conversione grafema-grafema nella copia.

Nella lingua italiana il rapporto tra fonologia ed ortografia è abbastanza regolare, e quindi l'identificazione delle lettere o dei suoni che costituiscono la parola-stimolo permette quasi sempre di usare i suoni e le lettere corrette nella produzione della risposta. Vi sono però alcune eccezioni, nelle quali la scrittura o la pronuncia esatta richiedono in modo assoluto l'integrità della specifica conoscenza lessicale. (ad esempio, le parole cuore e quota condividono il suono fonologico /k/ ma per la corretta scrittura si richiede la conoscenza delle regole ortografiche della lingua italiana rendendo insufficiente il meccanismo sublessicale di conversione. Lo stesso vale anche per le parole omografe ma non omofone che si distinguono per la posizione dell'accento e che quindi la conoscenza semantica è fondamentale per la corretta pronuncia, ad esempio per *áncora* e *ancóra*).

Nel corso della produzione orale e scritta, le informazioni elaborate dai lessici e dai meccanismi di conversione sublessicale, sono informazioni astratte: sequenze di fonemi (nella produzione orale) e sequenze di grafemi (nella produzione scritta). Tali sequenze devono essere ulteriormente elaborate per poter poi essere effettivamente trasformate in una risposta orale o scritta. Affinchè questo avvenga è necessario l'intervento di meccanismi di memoria a breve termine, chiamati buffer.

Il buffer fonologico interviene nella produzione orale, il buffer ortografico avviene nella produzione scritta. Questi sistemi di memoria non trasformano l'informazione che essi contengono, ma la trattengono per il tempo necessario a pronunciare (buffer fonologico)

oppure a scrivere (buffer ortografico) la sequenza bersaglio. Le sequenze contenute nei buffer verranno poi trasformate dai meccanismi più periferici.

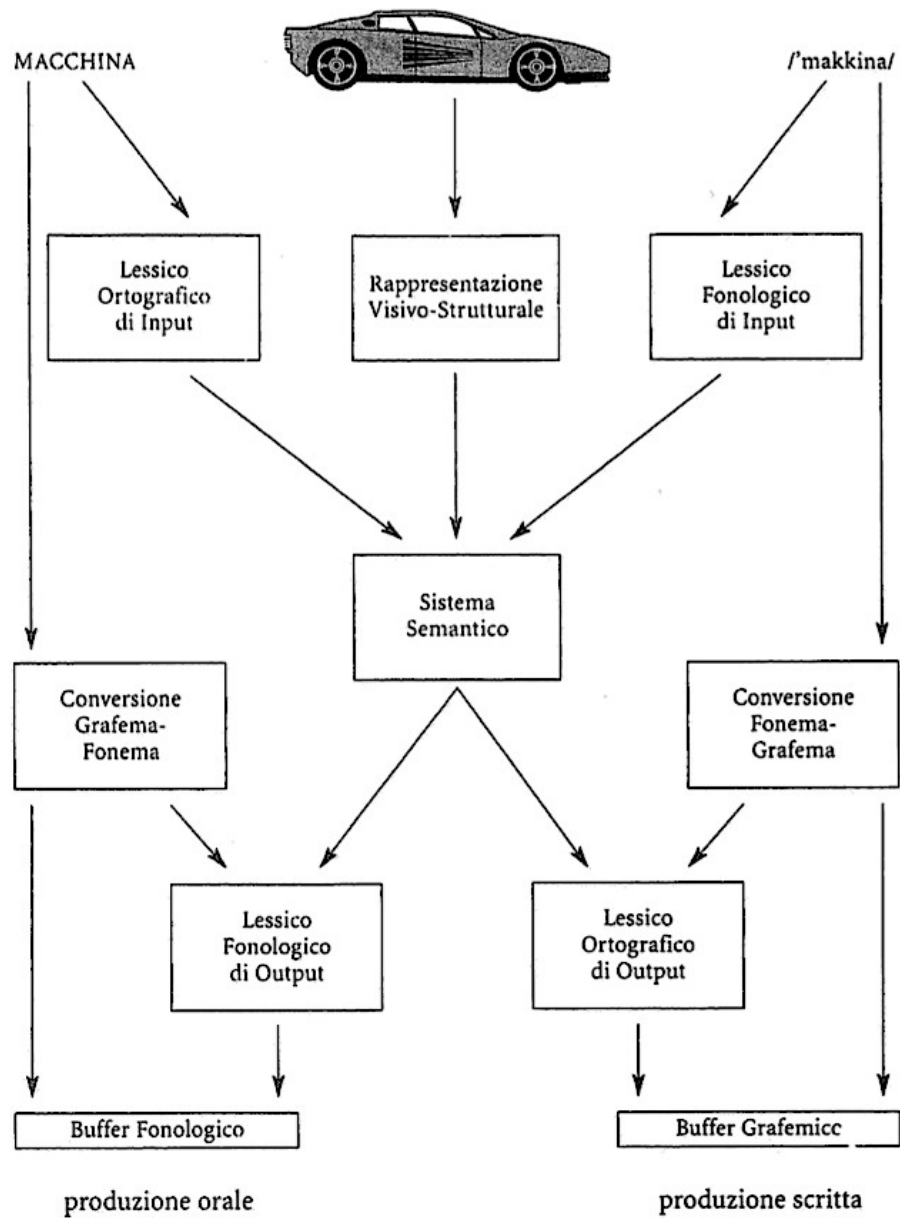


Fig. 1 Rappresentazione schematica dei meccanismi cognitivi coinvolti nell'elaborazione delle parole

La pragmatica

Comprendere il linguaggio di tutti i giorni richiede molto più che capire singole parole e il modo in cui le parole sono organizzate in frasi, risultano essere di fondamentale importanza per questo scopo il contesto del discorso e le intenzioni di chi parla, ovvero le abilità pragmatiche.

Le abilità pragmatiche si riferiscono alla capacità umana di comunicare in diversi contesti, con diversi interlocutori, riconoscendo ed esprimendo intenzioni comunicative (Grice, 1975; Bara, 2010). Il ruolo cruciale delle abilità pragmatiche è particolarmente rilevante ogniqualvolta vi è una grande discrepanza tra il significato letterale e il significato reale che si vuole comunicare. Questo è il caso di espressioni come metafore, modi di dire, ironia o proverbi. Anche aspetti del discorso e della conversazione come il mantenimento dell'argomento e la coerenza sono spesso inclusi nel dominio della pragmatica, poiché i parlanti devono aderire a regole di adeguatezza al contesto nel condurre lo scambio verbale. Per comprendere l'intenzione comunicativa, la frase deve essere elaborata a un livello cognitivo superiore, consentendo di cogliere il senso dell'enunciato. In altre parole, le capacità pragmatiche si basano su un'interazione di alto livello di funzioni cognitive che supportano l'elaborazione del linguaggio dipendente dal contesto (Martin e McDonald, 2003).

Tre tipi di conoscenza sono stati introdotti come prerequisiti per una comunicazione appropriata al contesto; conoscenza linguistica (inclusa sintassi, semantica e fonologia); conoscenza di oggetti, eventi e azioni, conoscenza sociale che governa la conversazione e il comportamento nella società. La competenza pragmatica è un comportamento in tempo reale; pertanto, gli aggiustamenti della comunicazione devono fare affidamento sull'elaborazione simultanea dell'ambiente durante l'atto comunicativo. Questa elaborazione richiede una serie di risorse come attenzione, feedback e funzionamento esecutivo.

Durante l'ultimo decennio, è stato definito che le capacità comunicative vengono elaborate nell'emisfero destro; questo è il motivo per cui la compromissione pragmatica è molto comune nei pazienti con danni all'emisfero destro. La perdita di capacità di

comunicazione pragmatica, nota come apragmatismo o afasia pragmatica, compromette la capacità dell'individuo di trasmettere efficacemente i suoi bisogni e di ottenere aiuto dagli altri. Mentre l'individuazione dei problemi della forma linguistica è relativamente semplice, i problemi pragmatici del linguaggio sono più difficili da rilevare poiché dipendono da regole implicite.

Anche alcune malattie neurologiche possono compromettere le capacità pragmatiche e semantiche, generando disturbi della comunicazione e nell'interazione sociale quotidiana, è questo il caso della Malattia di Alzheimer e della variante comportamentale della demenza frontotemporale, i cui deficit pragmatici verranno analizzati nel seguente studio.

Dal punto di vista clinico, l'essenza della valutazione pragmatica e della terapia è catturare e misurare le diverse componenti della competenza pragmatica e, se possibile, migliorare la capacità del paziente di adattarsi a un ambiente comunicativo in cambiamento. Data la complessità dei comportamenti linguistici pragmatici, la valutazione della pragmatica può essere difficile, lasciando molti terapisti a fare affidamento su metodi di osservazione non standardizzati.

Le menomazioni pragmatiche non sono limitate al linguaggio parlato in quanto la pragmatica incorpora comportamenti che comprendono aspetti sociali, emotivi e comunicativi dell'interazione sociale.

Nonostante la crescente evidenza della vulnerabilità degli aspetti pragmatici della comunicazione in un gran numero di condizioni neurologiche e psichiatriche, e nonostante l'esistenza di strumenti di valutazione, la valutazione pragmatica è raramente integrata nella pratica clinica. Diverse ragioni motivano questa esclusione. In primo luogo, la valutazione linguistica si concentra solitamente sugli aspetti formali del linguaggio, per i quali esiste un numero molto maggiore di strumenti standardizzati, al fine di rilevare le sindromi afasiche. Le interruzioni comunicative a livello pragmatico, sebbene frequentemente documentate e qualitativamente riportate, non sono considerate parte del profilo clinico e sono spesso attribuite a deficit cognitivi o cognitivi sociali. Un altro motivo per il quale la valutazione pragmatica non viene integrata nelle valutazioni standard è perché le batterie attualmente disponibili sono solitamente troppo lunghe da somministrare (90 minuti in media) e talvolta difficili da valutare.

Sono stati ipotizzati vari substrati cognitivi che se alterati possono innescare difficoltà pragmatiche. Tra questi, quella maggiormente accreditata è la Teoria della Mente, ovvero la capacità di rappresentare lo stato mentale di un altro (Premack e Woodruff, 1978), e sembra giocare un ruolo importante, insieme alle funzioni esecutive (memoria di lavoro, shifting, inibizione, pianificazione e flessibilità) (McDonald, 2008; Stemmer, 2008) nell'ambito della pragmatica del linguaggio.

5. Obiettivo dello studio

L'obiettivo dello studio è indagare, attraverso un'indagine strutturata, i deficit semantici e pragmatici nella bvFTD e AD, usando una combinazione di test neuropsicologici e una batteria standardizzata per valutare le capacità di comprensione del linguaggio (idiomi, inferenze, richieste indirette, umorismo) in pazienti neurologici (Rinaldi, Marangolo e Lauriola, 2006). La finalità dello studio è quella di andare a valutare i diversi modelli di errori e di risposta elaborati dai pazienti, i quali possono anche essere associati all'atrofia nelle regioni corticali colpite nelle differenti tipologie di demenza ovvero bvFTD e AD. Dalle conoscenze teoriche disponibili dalla letteratura ci si aspetta una prestazione peggiore nei pazienti bvFTD in attività che coinvolgono più aree frontali e prestazioni peggiori in pazienti AD in attività che coinvolgono più aree posteriori.

6. Materiali e Metodi

Campione di studio

Tre gruppi di partecipanti sono stati arruolati in questo studio: pazienti con malattia di Alzheimer (AD); pazienti con variante comportamentale demenza frontotemporale (bvFTD); e controlli sani.

Tutti i pazienti con AD e bvFTD inclusi nello studio erano nella fase lieve della malattia, in base alle loro condizioni cognitive generali misurate usando il test Mini Mental State Examination (ovvero, punteggio MMSE = 18/30; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; Tombaugh & McIntyre, 1992; Reisberg et al., 2011). Tutti i pazienti avevano una storia con meno di due anni di difficoltà cognitive o comportamentali.

Sono stati esclusi i pazienti che hanno riportato difficoltà nella comprensione della lingua quotidiana e pazienti con deficit diagnosticati pertinente a fonologia, sintassi o semantica.

Sono stati inclusi pazienti con la variante limbica di AD, escluse le varianti visive e linguistiche di AD.

I controlli sani sono stati reclutati tra i parenti e conoscenti dei pazienti. I pazienti con bvFTD (15 maschi e 9 femmine), i pazienti con AD (15 maschi e 10 femmine) e i controlli (18 maschi e 14 femmine) avevano età e livelli di istruzione simili. L'età media era di 64,62 anni nel gruppo bvFTD; 69,36 per AD; e 66,37 nel gruppo di controllo. L'istruzione media per bvFTD era di 9,08 anni; 9,76 per AD; 9,21 per i controlli.

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

- MMSE (Folstein et al., 1975);
- Intervallo di cifre (Caltagirone, Gainotti, Masullo e Miceli, 1979);
- Test di blocco-tapping di Corsi (Spinnler & Tognoni, 1987);
- Copia e richiamo immediato della figura B di Rey-Osterrieth (Luzzi et al., 2011);
- Batteria di test di aprassia (De Renzi, Motti, & Nichelli, 1980; De Renzi & Lucchelli, 1988);

- Fluidità fonologica e semantica (Caltagirone et al., 1979);
- Le sequenze motorie di Luria (Luzzi, Piccirilli, Pesallaccia, Fabi, & Provinciali, 2010);
- Stroop test (Caltagirone et al., 1979);
- Test facili di denominazione, lettura delle parole, corrispondenza parola per immagine (Snowden, Thompson e Neary, 2004);
- Versioni verbali e non verbali del Pyramid and Palm Trees Test (PPTT; Howard & Patterson, 1992);
- Test di figure sovrapposte di Poppelreuter-Gand (Lezak, Howieson, Bigler e Tranel, 2012);
- Test di percezione di oggetti visivi e spazio (VOSP, compito di screening) (Warrington & James, 1991).
- BADA (Batteria per l'Analisi dei Deficit Afasici; Miceli, Laudanna, Burani e Capasso, 1994)

I test neuropsicologici standard (Tabella 1) mostrano che i pazienti con AD e bvFTD sono abbinati per capacità cognitive generali, abilità spazio-percettive, prassia ideomotoria e costruttiva e, soprattutto, abilità linguistiche.

Esistono solo due casi in cui i due gruppi differiscono: i pazienti con AD presentano scarse capacità di memoria rispetto ai pazienti con bvFTD e i pazienti con bvFTD mostrano funzioni esecutive più scarse rispetto ai pazienti con AD nel test Stroop, nel test Brixton e nel progressivo di Raven matrici. Questi risultati sono in gran parte coerenti con le attuali conoscenze di bvFTD e AD.

Non sono state valutate specificatamente le competenze grammaticali dei pazienti in quanto un deficit in tali abilità costituiva un criterio di esclusione. Inoltre, tutti gli stimoli BLED erano confrontabili tra compiti in termini di complessità grammaticale o sintattica. Pertanto, eventuali differenze nelle prestazioni tra le attività BLED tra i due gruppi di pazienti non possono essere attribuite a deficit grammaticali in un gruppo di pazienti rispetto all'altro.

	Test (punteggio massimo)	FTD	AD
Abilità generali	MMSE	23.25	21.76
Memoria	Digit span	4.83	3.96
	Test di Corsi	4.25	3.76
	Test delle 15 parole di Rey	4.58	1.52
	Richiamo della Figura B di Rey-Osterrieth	12.82	4.68
Funzioni esecutive	Fluenza fonologica (F,A,S)	13.86	16,28
	Sequenze motorie di Luria	36.61	36.15
	Stroop test	4.7	17.15
	Test di Brixton	24.83	34.1
	Matrici progressive di Raven	20.34	24.4
Abilità visuo-spaziali	Test di figure sovrapposte	7.58	7.64
	VOSP	19.41	19.47
Aprassie costruttive	Copia della figura di Rey	27.73	26.61
Linguaggio	Denominazione di immagini	34	32.68
	Lettura di parole	39.58	39.64

Linguaggio	Corrispondenza parola per immagine	39.91	39.8
	Fluenza verbale per categoria	25.04	25.85

Tabella 1 Riepilogo dei risultati della valutazione neuropsicologica di base. Vengono mostrati i punteggi medi in ciascun test.

BLED

La BLED (Batteria sul Linguaggio dell'emisfero destro) SantaLucia è una batteria sviluppata all'interno dell'IRCCS Fondazione Santa Lucia che valuta diversi aspetti della capacità comunicativa al di là del livello prettamente linguistico, come la comprensione dell'umorismo o delle metafore e il trarre inferenze. La concezione alla base è che vi sia una componente comune a questi diversi compiti, la pragmatica, che si riferisce all'uso del linguaggio nelle situazioni di vita quotidiana e non risulta generalmente inclusa nei consueti test sulle abilità linguistiche.

Il protocollo sperimentale utilizza questa batteria che originariamente è stata concepita per valutare i deficit pragmatici relativi all'emisfero destro. In questo lavoro è stata usata per indagare alcuni aspetti della comunicazione verbale in quadri dementigeni. Il test analizza la comprensione del linguaggio metaforico, l'elaborazione delle inferenze, la comprensione di richieste, dell'umorismo e degli aspetti prosodici del linguaggio. La durata della somministrazione del test è di circa 50 minuti.

La batteria comprende le prove di Metafore figurate (MF), Metafore scritte (MS), Inferenze (INF), Richieste (RIC dirette e indirette), Umore (UM). Ciascuna prova è costituita da 10 item più uno di esempio.

Metafore figurate. Ciascun item è composto da una frase contenente un'espressione metaforica comune della lingua italiana, associata ad elementi verbali che creano contesti che portano ad un'interpretazione metaforica e letterale. Le frasi vengono presentate oralmente in associazione alla tavola corrispondente che è formata da 4 figure. Una rappresenta il significato letterale della frase, una (la corretta) il significato metaforico e le altre due un'interpretazione metaforica alternativa e un'interpretazione letterale alternativa. Al paziente viene chiesto di indicare la figura che rappresenta l'interpretazione metaforica corretta.

La somministrazione di questo test è stata evitata nel nostro protocollo di sperimentazione poiché l'obiettivo focale dello studio era la comprensione degli stimoli verbali.

Esempio: “Adesso le leggerò una frase, la ascolti attentamente, quindi guardi ciascuna delle figure. Scelga quale tra queste figure rappresenta il significato della frase ascoltata”

Item di esempio: “L’uomo era molto rispettato poiché un pezzo grosso”

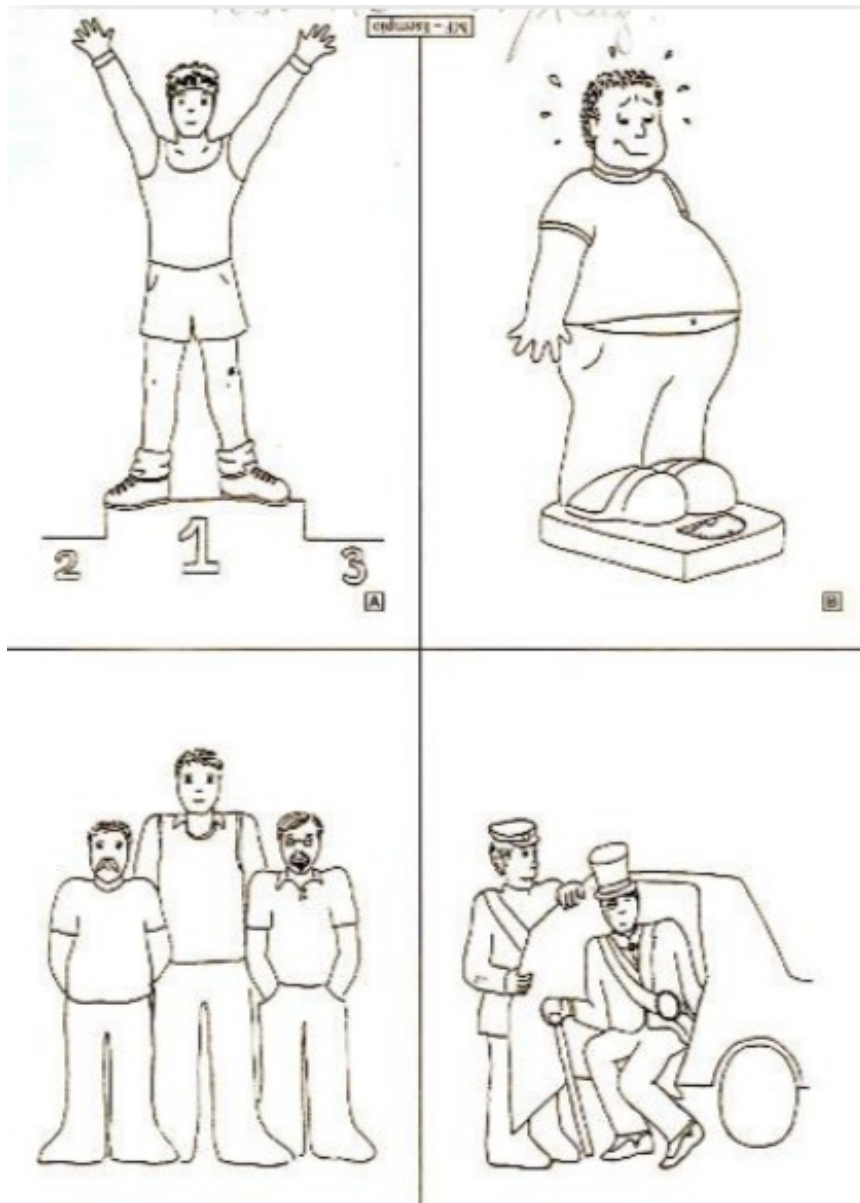


Figura 1- Esempio di item nella prova di metafore orali

Metafore scritte. Ciascuno dei quali contiene una frase contenente un’espressione metaforica comune nella lingua italiana. Ogni frase è associata a tre possibili interpretazioni: l’interpretazione metaforica, interpretazione letterale e un’alternativa di

controllo comprendente aspetti sia dell'interpretazione metaforica che letterale. La prova dura circa 10 minuti. La frase contenente l'espressione metaforica viene presentata al paziente, singolarmente e letta ad alta voce. Dopo la lettura ad alta voce ed effettuando una piccola pausa, l'esaminatore mostra le pagine con le interpretazioni possibili che vengono lette ad alta voce. Al paziente viene chiesto di scegliere quale delle tre frasi meglio rappresenta il significato della frase letta.

Esempio: "Ora le leggerò una frase. La ascolti attentamente, subito dopo le presenterò tre possibili interpretazioni di questa frase, Scelga quale delle interpretazioni le sembra più appropriata per la frase iniziale."

Item: La polizia mise nel sacco i rapinatori

- 1) La polizia chiuse i rapinatori dentro un sacco
- 2) La polizia ebbe la meglio sui rapinatori
- 3) La polizia trasferì i rapinatori in un posto sicuro

Inferenze. Ogni item è formato da una coppia iniziale di frasi seguita da tre affermazioni, dove per ciascuna delle quali il paziente deve indicare se è vera oppure falsa. La risposta richiede al paziente di compiere un'inferenza basata sull'integrazione degli elementi forniti nelle due frasi iniziali. Le frasi sono state costruite in modo che la considerazione di una sola delle due porta ad un'inferenza fuorviante, mentre l'inferenza corretta viene data solamente considerando le due frasi nell'insieme. Delle tre affermazioni, due sono di tipo inferenziale, mentre una è relativa al contenuto fattuale della storia e non richiede inferenza. Delle due affermazioni inferenziali, una fa riferimento alle due frasi considerate nel loro insieme e rappresenta l'inferenza corretta/vera, mentre l'altra fa riferimento a quanto viene inferito in base ad una sola delle due frasi, da sola fuorviante, rappresentando quindi l'inferenza scorretta/falsa. La prova dura circa 15 minuti.

Esempio: "Adesso leggerò una breve storia formata da due frasi. Provi a rappresentarsi le due frasi come un'unica storia. Successivamente le presenterò tre affermazioni relative a questa storia e per ognuna di esse mi dovrà indicare se è vera o falsa"

Item: dopo un'ora la donna tirò fuori l'impasto dal forno. Il vaso era cotto alla perfezione

- 1) La cottura era uscita molto bene
- 2) La donna aveva cotto un vaso nel forno
- 3) La donna aveva cotto del cibo nel forno

Richieste. Ognuno degli item è costituito da una breve storia, che termina con una domanda con tre possibili risposte tra le quali il paziente dovrà scegliere quella più adatta in base al contesto fornito dalla prova. In alcuni item la storia crea un contesto richiedente un'interpretazione diretta della domanda, mentre negli item rimanenti crea un contesto richiedente un'interpretazione indiretta. Per ogni prova sono previste: una risposta diretta (corretta nel caso di contesto diretto), una risposta indiretta (corretta nel caso di contesto indiretto) e una risposta errata di controllo. La prova dura circa 10 minuti.

Esempio: “Adesso le leggerò una storia. La storia termina con una domanda. Le presenterò quindi tre possibili risposte alla domanda e lei dovrà scegliere quale tra le tre risposte è più adatta alla domanda”.

Item: Un pomeriggio Carlo va a fare i compiti da un amico; arrivato sotto casa, Carlo citofona all'amico e gli domanda: “Ciao, sono Carlo posso salire?”. E l'amico gli risponde:

- 1) “L'ascensore è libero”
- 2) “Ti stavo aspettando”
- 3) “Il film inizia alle otto e mezza”

Umore. Ogni item è formato da una barzelletta, alla quale è stata tolta la battuta finale. Al paziente viene presentata la barzelletta e gli viene chiesto di scegliere fra tre possibili finali rappresentanti il finale umoristico corretto (coerente e sorprendente) un finale coerente (ma non sorprendente) e un finale sorprendente (non coerente). La prova dura circa 10 minuti

Esempio: “Adesso le leggerò una barzelletta, alla quale è stata tolta la battuta finale. Le presenterò poi tre possibili finali, uno solo dei quali è adatto a concludere la barzelletta in modo divertente. Scelga in finale che conclude la barzelletta in modo divertente.”

Item: “Il dottore, rivolgendosi ad un’anziana paziente: ”Il dolore al suo braccio destro, signora, non è niente di grave. E’ semplicemente causato dall’età. ”E la donna esclama:”

1. “Ma non ha senso, dottore: il mio braccio sinistro ha la stessa età ma sta benissimo!”
2. “Non c’è proprio nessun antidoto contro gli acciacchi della vecchiaia!”
3. “Proprio questa mattina è caduto il governo”

6. Risultati

Analisi statistica delle risposte corrette

Nell'analisi statistica dei dati ottenuti sono stati utilizzati i test KruskalWallis e il test Mann-Whitney-Wilcoxon per testare che i risultati ottenuti dai gruppi dei pazienti con bv-FTD e quelli con AD siano comparabili.

In particolare, il test KruskalWallis è un metodo non parametrico utilizzato per verificare l'uguaglianza delle mediane di diversi gruppi; cioè per verificare che tali gruppi provengano da una stessa popolazione; in questo caso per confrontare le mediane delle risposte corrette ottenute dalle tre differenti popolazioni dello studio (bv-FTD, AD e gruppo di controllo).

Il test di KruskalWallis sulle risposte corrette in ciascuna prova della batteria BLED ha rivelato gli effetti del gruppo nella comprensione del linguaggio (χ^2 1/4 39.4; df 1/4 2; $p < .001$), inferenze del discorso (χ^2 1/4 20.74; df 1/4 2; $p < .001$), richiesta comprensione (χ^2 1/4 27,97; df 1/4 2; $p < .001$) e comprensione dell'umorismo (χ^2 1/4 40.55; df 1/4 2; $p < .001$).

Confrontando i risultati dei gruppi mediante test di Mann-Whitney-Wilcoxon su risposte corrette sono stati prodotti i seguenti risultati.

Nel compito di comprensione del linguaggio, i pazienti con bvFTD hanno dato meno risposte corrette (interpretazioni idiomatiche) rispetto ai controlli (W 1/4 101,5; $p < .001$), così come i pazienti con AD (W 1/4 44,5; $p < .001$). Tuttavia, non vi era alcuna differenza tra i pazienti con AD e bvFTD (W 1/4 245; p 1/4 .27).

Nel compito di inferenza del discorso, i pazienti bvFTD hanno prodotto meno risposte corrette (conclusioni vere) rispetto ai controlli (W 1/4 136; $p < .001$), così come i pazienti con AD (W 1/4 197; p 1/4 .002), ma non vi era alcuna differenza tra AD e bvFTD (W 1/4 204,5; p 1/4 .08).

Nel compito di comprensione della richiesta, i pazienti bvFTD hanno fornito meno risposte corrette (risposte indirette alla richiesta) rispetto ai controlli (W 1/4 103; $p < .001$) e lo stesso vale per i pazienti con AD (W 1/4 130; $p < .001$). Non ci sono state differenze tra AD e bvFTD (W 1/4 226,5; $p = .55$).

Nel compito di comprensione dell'umorismo, i pazienti con bvFTD hanno dato meno risposte corrette (conclusioni umorose, risorse umane) rispetto ai controlli (W 1/4 53; $p < .001$), e così hanno fatto i pazienti AD (W 1/4 83,5; $p < .001$; bvFTDvsAD, W 1/4 175; $p = .03$).

In conclusione, quando si considerano le risposte corrette, è stato trovato lo stesso schema per tutti e quattro i test secondari della batteria BLED: i pazienti bvFTD e AD hanno prestazioni peggiori rispetto ai controlli (producono meno risposte corrette) e non ci sono differenze tra i due gruppi di pazienti. Le chiare differenze tra i pazienti bvFTD e AD emergono solo quando si analizzano gli errori nei sottotest BLED.

Analisi statistica degli errori

I test di Kruskal-Wallis hanno rivelato un effetto di gruppo in tutti i tipi di errori che abbiamo analizzato: nella comprensione del linguaggio (LI: $\chi^2 = 27.5$; $df = 42$; $p < .001$; NI: $\chi^2 = 425.6$; $df = 42$; $p < .001$), discorsi (FC: $\chi^2 = 423.81$; $df = 42$; $p < .001$; FI: $\chi^2 = 426.19$; $df = 42$; $p < .001$), richieste (DR: $\chi^2 = 20.39$; $df = 2$; $p < .001$; UR: $\chi^2 = 422.26$; $df = 42$; $p < .001$) e umore (CD: $\chi^2 = 421.54$; $df = 42$; $p < .001$; SD: ($\chi^2 = 443.83$; $df = 42$; $p < .001$)).

Confrontando invece gli errori tra i gruppi mediante test di Mann-Whitney-Wilcoxon, nel test di comprensione del linguaggio, i pazienti bvFTD hanno prodotto più errori letterali di interpretazione (LI) rispetto ai controlli (W 1/4 609; $p < .001$), e lo stesso vale per i pazienti con AD (W 1/4 691,5; $p < .001$). Non c'era alcuna differenza tra pazienti con AD e bvFTD (W 1/4 344; $p = .37$).

Lo stesso modello è stato trovato per gli errori di interpretazione neutra (NI): i pazienti bvFTD hanno commesso più errori NI rispetto ai controlli (W 1/4 587,5; $p < .001$), e così pure i pazienti AD (W 1/4 689; $p < .001$), senza differenze tra i gruppi (W 1/4 275; $p = .61$). Per la comprensione del linguaggio, né l'analisi delle risposte corrette né l'analisi degli errori discriminano tra AD e bvFTD. In questo compito, i pazienti con AD e bvFTD si comportano in modo simile.

Nel compito di inferenza del discorso, i pazienti con bvFTD avevano punteggi peggiori rispetto ai controlli. Hanno fatto più errori nel valutare false conclusioni come false (cioè, le hanno considerate vere) rispetto ai controlli (W 1/4 78,5; $p < .001$) e ai pazienti con AD (W 1/4 141; $p = .002$). Non c'erano differenze tra i pazienti con AD e i controlli nella frequenza degli errori FC (W 1/4 350; $p = .57$). Pertanto, i modelli di errore per false conclusioni discriminano tra AD e bvFTD. In errori di fatto (FI), sia i pazienti bvFTD che quelli AD avevano punteggi peggiori rispetto ai controlli (FTD: W 1/4 184; $p = .0005$; AD: W 1/4 104,5; $p < .001$; bvFTD vs AD, W 1/4 188,5; $p = .038$).

Nel compito di comprensione della richiesta, i pazienti bvFTD hanno prodotto più errori di richiesta diretta (DR) rispetto ai controlli (W 1/4 586; $p < .001$), e così pure i pazienti AD (W 1/4 495,5; $p < .001$; bvFTD vs AD, W 1/4 327; $p = .08$). I pazienti con bvFTD hanno prodotto più errori di risposta (UR) non correlati. (W 1/4 479; $p = .001$). Lo stesso vale per i pazienti con AD (W 1/4 606; $p < .001$). Nessuna differenza è stata trovata tra i gruppi bvFTD e AD (W 1/4 299; $p = .27$).

Nel compito di comprensione dell'umorismo, i pazienti con bvFTD hanno commesso errori distrattori (CD) più coerenti rispetto ai controlli (W 1/4 588; $p < .001$) e ai pazienti con AD (W 1/4 438; $p = .0004$). Non ci sono state differenze tra AD e controlli (W 1/4 455,5; $p = .3299$). Sebbene i pazienti con bvFTD abbiano commesso errori sorprendenti nel disertore (SD) rispetto ai controlli (W 1/4 585; $p < .001$), i pazienti AD hanno commesso più errori di questo tipo rispetto a bvFTD (W 1/4 153,5; $p = .0081$) e controlli (W 1/4 770,5; $p < .001$). I modelli di errore nella comprensione dell'umorismo, sia per distrattori coerenti che sorprendenti, discriminano tra AD e bvFTD.

Analisi qualitativa

L'obiettivo di questo studio è quello di identificare i compiti e i tipi di errore che discriminano tra i pazienti con AD e bvFTD e che possono contribuire a chiarire alcune differenze tra i profili di compromissione cognitiva dei due disturbi.

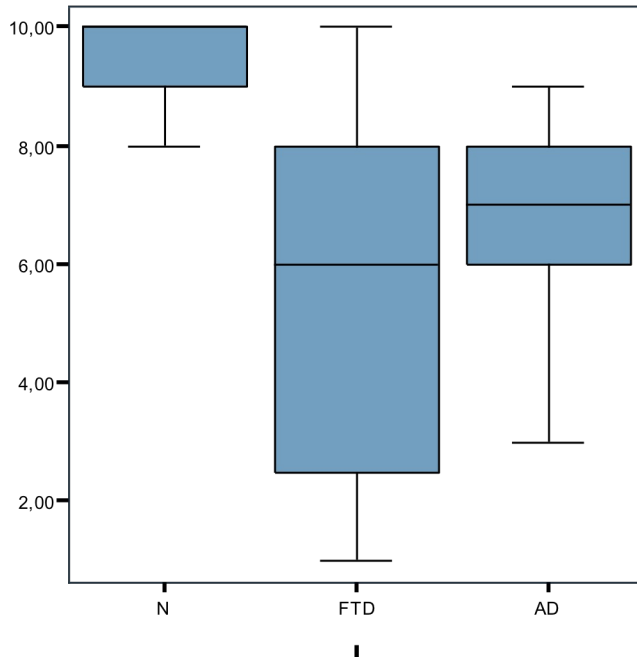
I due gruppi di pazienti hanno mostrato diversi schemi di risposta in solo due compiti in questo studio.

Nel compito di inferenza, i pazienti bvFTD, ma non i pazienti con AD, tendono a valutare una falsa conclusione come vera più spesso di quanto non lo facciano sia i pazienti AD che i controlli (date le premesse: "Il postino ha camminato verso la cassetta delle lettere. Per diverse settimane aveva aspettato invano quella lettera" questi pazienti rispondono con "il postino andò a consegnare la posta" anziché "il postino si avvicinò alla cassetta della posta"). Questo modello di risultati si osserva solo nei pazienti con bvFTD, mentre le prestazioni dei pazienti con AD sono più vicine a quelle dei controlli sani.

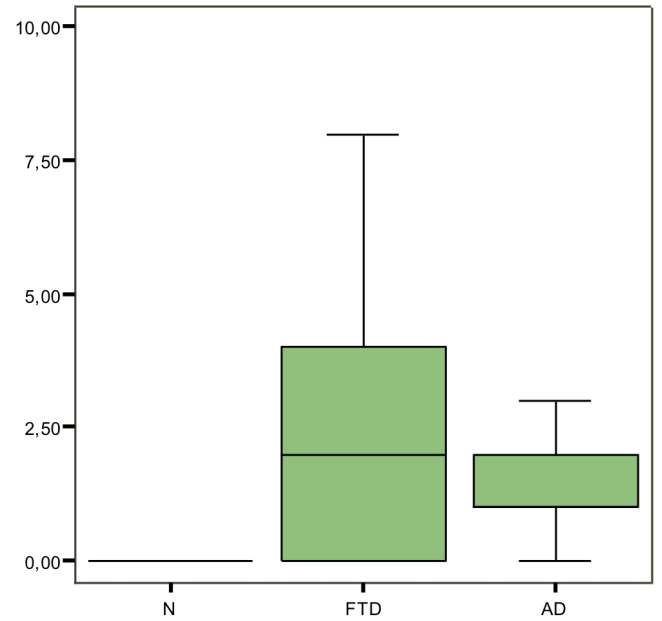
Nel compito di comprensione dell'umorismo, i pazienti bvFTD, ma non i pazienti con AD, indicano un distrattore coerente ("Non esiste una cura per i disturbi della vecchiaia!") Come una fine umoristica di uno scherzo ("Il medico dice a un paziente anziano:" Caro Signora, il dolore al braccio destro non è un problema serio, è semplicemente dovuto alla vecchiaia." Quindi la donna dice: '), più spesso sia dei AD che dei controlli. Questo modello è visibile solo nei pazienti con bvFTD, mentre i pazienti con AD sono più vicini ai controlli. I pazienti con AD tendono a scegliere un distrattore sorprendente ("Il governo è caduto oggi" allo stesso item precedentemente esposto) come un finale umoristico per la battuta, più spesso sia dei pazienti bvFTD che dei controlli.

Prova 1: Metafore scritte

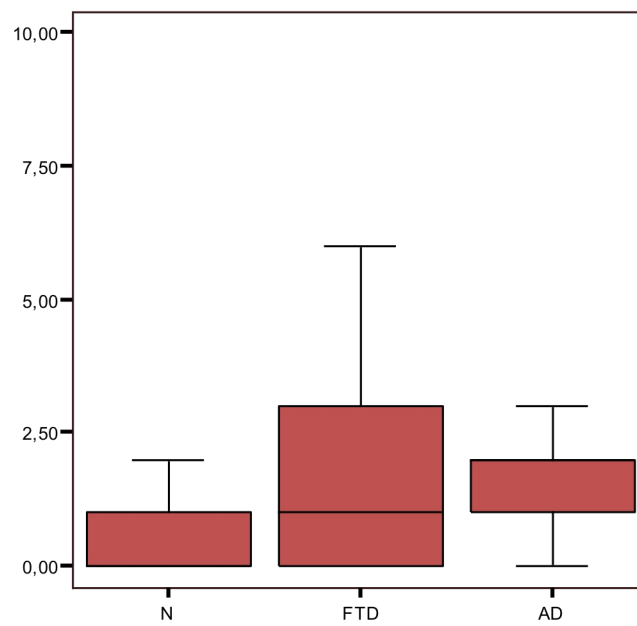
Risposta corretta



Risposta letterale

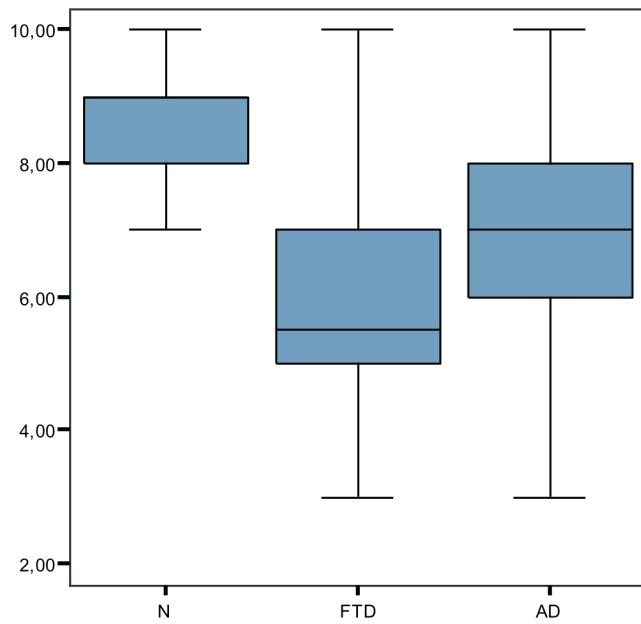


Risposta di controllo

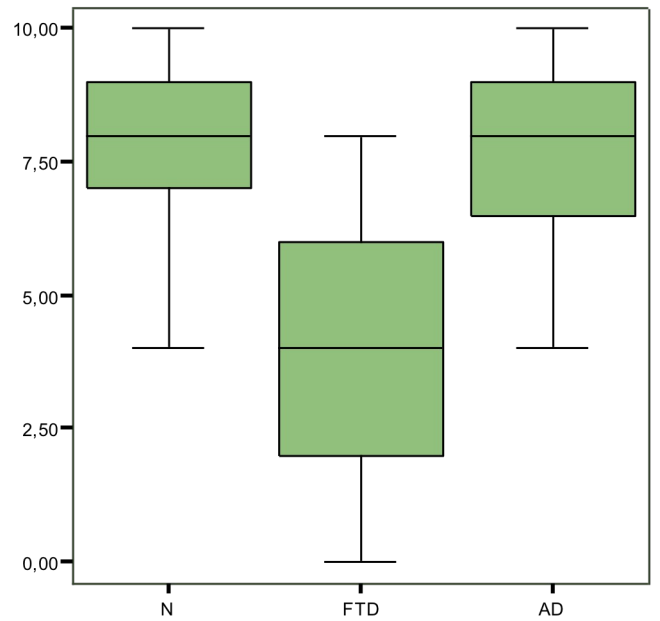


Prova 2: Inferenze

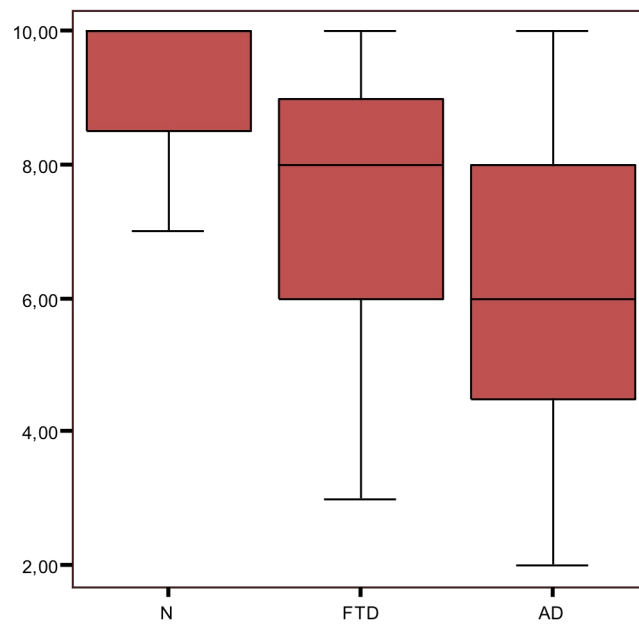
Risposta corretta



Inferenza falsa

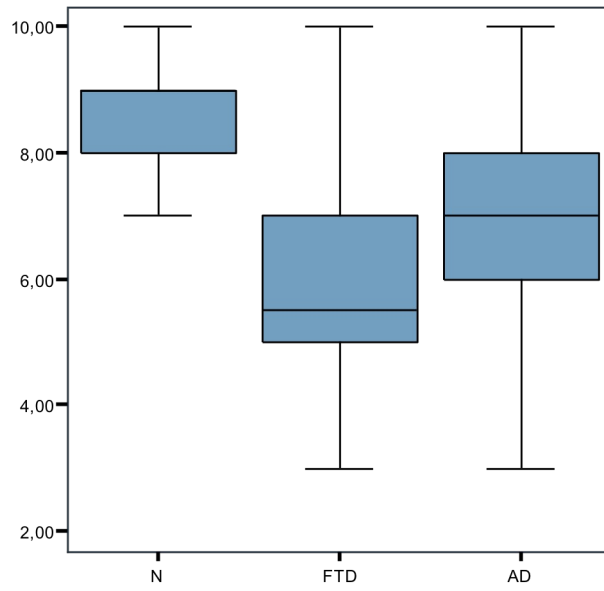


Informazione fattuale

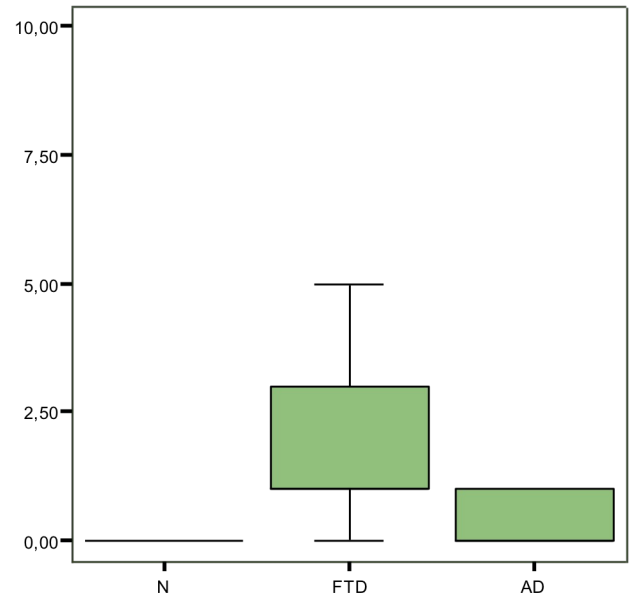


Prova 3: Richieste

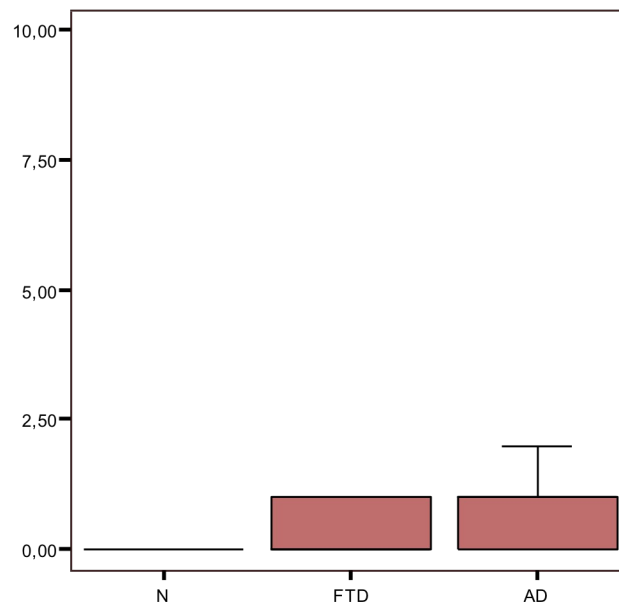
Risposta corretta



Richiesta sbagliata

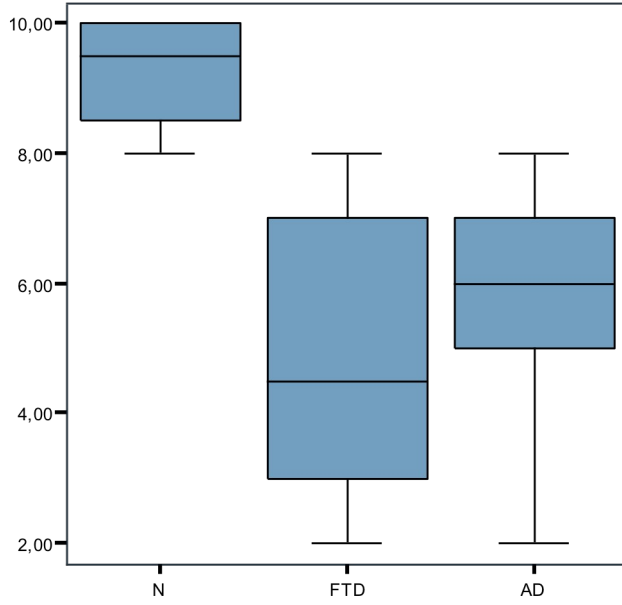


Risposta di controllo

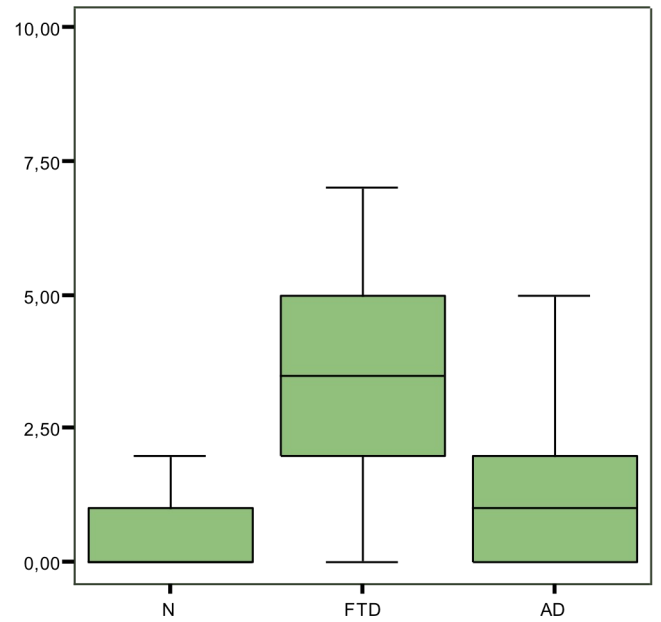


Prova 4: Umoreismo

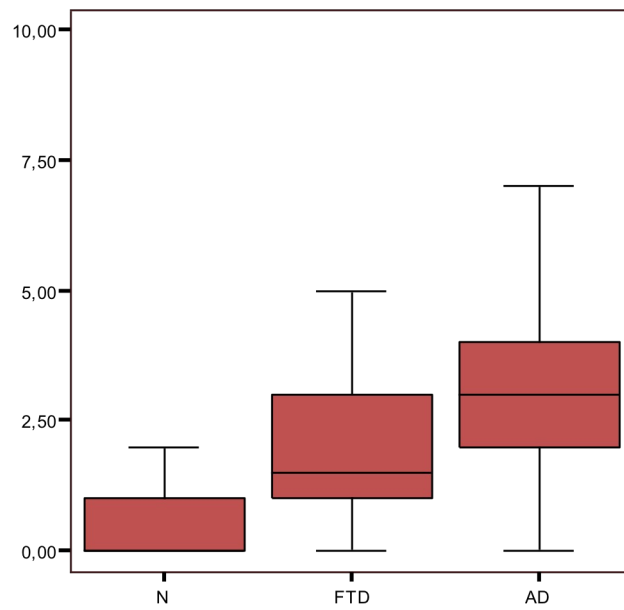
Risposta corretta



Finale coerente



Finale sorprendente



7. Discussione e conclusioni

Da questo studio emerge che sia i pazienti con AD e bvFTD sono compromessi rispetto ai controlli nei compiti proposti dalla batteria sperimentale. Entrambi i gruppi di pazienti hanno mostrato difficoltà generali nella comprensione del discorso, nonostante entrambi non mostrino alterazioni di rilievo nella comprensione e denominazione di parole singole.

Le loro prestazioni sono state relativamente ridotte nella comprensione del linguaggio e nei compiti di comprensione della richiesta: né le frequenze di errore complessive né le frequenze di tipi di errore specifici potevano differenziare i due gruppi di pazienti in questi due compiti.

I pazienti bvFTD hanno mostrato, rispetto ai pazienti AD, difficoltà specifiche nel compito di inferenza del discorso (cioè, avevano maggiori probabilità di considerare vere conclusioni false) e nel compito di comprensione dell'umorismo (tendevano a indicare un distrattore coerente).

Diversamente, i pazienti con AD hanno commesso diversi errori nel compito di comprensione dell'umorismo (cioè, a volte hanno indicato un distrattore sorprendente come battuta finale di uno scherzo). Queste differenze più sottili tra i pazienti con bvFTD e AD sono supportate anche dai risultati delle correlazioni anatomico-funzionali.

Si presuppone che tali risultati possano essere interpretati da un punto di vista anatomico-funzionale dalla disfunzione dei circuiti frontali che nei pazienti con bvFTD può spiegare le loro maggiori difficoltà a sopprimere le risposte contestualmente inadeguate, mentre severi deficit ai danni alle regioni temporali e parietali nei pazienti AD giustificano una specifica compromissione nella selezione e nella generazione di risposte semanticamente o pragmaticamente adeguate.

8. Bibliografia

- ~ Adenzato, M., Cavallo, M., & Enrici, I. (2010). Theory of mind ability in the behavioural variant of frontotemporal dementia: An analysis of the neural, cognitive, and social levels. *Neuropsychologia*, 48, 2-12.
- ~ Amanzio, M., Geminiani, G., Leotta, D., & Cappa, S. (2008). Metaphor comprehension in Alzheimer's disease: Novelty matters. *Brain and Language*, 107, 1-10.
- ~ Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 268.
- ~ Arcara, G., & Bambini, V. (2016). A test for the assessment of pragmatic abilities and cognitive substrates (APACS): Normative data and psychometric properties. *Frontiers in psychology*, 7, 70.
- ~ Baggio, G. (2018). *Meaning in the brain*. MIT Press.
- ~ Baggio, G., Granello, G., Verriello, L., & Eleopra, R. (2016b). Formal semantics in the neurology clinic: Atypical understanding of aspectual coercion in ALS patients. *Frontiers in Psychology*, 7, 1733.
- ~ Baggio, G., Stenning, K., & van Lambalgen, M. (2016a). Semantics and cognition. *The cambridge handbook of formal semantics* (pp. 756-774).
- ~ Bambini, V. (2010). Neuropragmatics: A foreword. *Rivista di Linguistica*, 22.
- ~ Bambini, V., Arcara, G., Martinelli, I., Bernini, S., Alvisi, E., Moro, A., et al. (2016). Communication and pragmatic breakdowns in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Brain and Language*, 153, 1-12.
- ~ Basnakova, J., Weber, K., Petersson, K. M., van Berkum, J., & Hagoort, P. (2013). Beyond the language given: The neural correlates of inferring speaker meaning. *Cerebral Cortex*, 24, 2572-2578.
- ~ Biervoeye, A., Dricot, L., Ivanoiu, A., & Samson, D. (2016). Impaired spontaneous belief inference following acquired damage to the left posterior temporoparietal junction. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11, 1513-1520.

- ~ Bohrn, I. C., Altmann, U., & Jacobs, A. M. (2012). Looking at the brains behind figurative language: a quantitative meta-analysis of neuroimaging studies on metaphor, idiom, and irony processing. *Neuropsychologia*, 50, 2669-2683.
- ~ Bonner, M. F., Ash, S., & Grossman, M. (2010). The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Current neurology and Neuroscience Reports*, 10, 484-490.
- ~ Brownell, H. H., Potter, H. H., Bihrlé, A. M., & Gardner, H. (1986). Inference deficits in right brain-damaged patients. *Brain and Language*, 27, 310-321.
- ~ Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 34, 263-272.
- ~ Caltagirone, C., Gainotti, G., Masullo, C., & Miceli, G. (1979). Validity of some neuropsychological tests in the assessment of mental deterioration. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 60, 50-56.
- ~ Campbell, D. W., Wallace, M. G., Modirrousta, M., Polimeni, J. O., McKeen, N. A., & Reiss, J. P. (2015). The neural basis of humour comprehension and humour appreciation: The roles of the temporoparietal junction and superior frontal gyrus. *Neuropsychologia*, 79, 10-20.
- ~ Catani, M., & Jones, D. K. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology*, 57, 8-16.
- ~ Chapman, S. B., Highley, A. P., & Thompson, J. L. (1998). Discourse in fluent aphasia and Alzheimer's disease: Linguistic and pragmatic considerations. *Journal of Neurolinguistics*, 11(1-2), 55-78.
- ~ Chen, L., Ralph, M. A. L., & Rogers, T. T. (2017). A unified model of human semantic knowledge and its disorders. *Nature Human Behaviour*, 1, 39.
- ~ Clark, C. N., Nicholas, J. M., Gordon, E., Golden, H. L., Cohen, M. H., Woodward, F. J., et al. (2016). Altered sense of humor in dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 4, 111-119.
- ~ Clark, C. N., Nicholas, J. M., Henley, S. M., Downey, L. E., Woollacott, I. O., Golden, H. L., et al. (2015). Humour processing in frontotemporal lobar degeneration: A behavioural and neuroanatomical analysis. *Cortex*, 69, 47-59.
- ~ Culicover, P. W., & Jackendoff, R. (2006). The simpler syntax hypothesis. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 413-418.

- ~ Davies, R. R., Hodges, J. R., Kril, J. J., Patterson, K., Halliday, G. M., & Xuereb, J. H. (2005). The pathological basis of semantic dementia. *Brain*, 128, 1984-1995.
- ~ De Renzi, E., & Lucchelli, F. (1988). Ideational apraxia. *Brain*, 111, 1173-1185.
- ~ De Renzi, E., Motti, F., & Nichelli, P. (1980). Imitating gestures: A quantitative approach to ideomotor apraxia. *Archives of Neurology*, 37, 6-10.
- ~ DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., et al. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *The Lancet Neurology*, 9, 1118-1127.
- ~ Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger- Gateau, P., Cummings, J., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6, 734-746.
- ~ Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., et al. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13, 614-629.
- ~ Elizabeth C. Finger, *Frontotemporal Dementias*, 2016 American Academy of Neurology.
- ~ Faust, M. (Ed.). (2012). *The handbook of the neuropsychology of language*, s. Vols. 1-2. John Wiley & Sons.
- ~ Ferstl, E. C., Neumann, J., Bogler, C., & Von Cramon, D. Y. (2008). The extended language network: A meta-analysis of neuroimaging studies on text comprehension. *Human Brain Mapping*, 29, 581-593.
- ~ Foldi, N. S. (1987). Appreciation of pragmatic interpretations of indirect commands: Comparison of right and left hemisphere brain-damaged patients. *Brain and Language*, 31(1), 88e108.
- ~ Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189e198.
- ~ Friederici, A. D. (2017). *Language in our brain: The origins of a uniquely human capacity*. MIT Press.
- ~ Frith, C. D., & Frith, U. (2006). The neural basis of mentalizing. *Neuron*, 50(4), 531-534.

- ~ Giora, R. (1997). Understanding figurative and literal language: The graded salience hypothesis. *Cognitive Linguistics*, 8(3), 183e206.
- ~ Grossman, M. (2018). Linguistic aspects of primary progressive aphasia. *Annual Review of Linguistics*, 4, 377e403.
- ~ Guendouzi, J., & Savage, M. (2017). Alzheimer's dementia. In *Research in clinical pragmatics* (pp. 323e346). Cham: Springer.
- ~ Hagoort, P. (2005). On broca, brain, and binding: A new framework. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(9), 416e423.
- ~ Hagoort, P., Baggio, G., & Willems, R. M. (2009). Semantic unification. In *The cognitive neurosciences* (4th ed., pp. 819-836). MIT press.
- ~ Hagoort, P., & Indefrey, P. (2014). The neurobiology of language beyond single words. *Annual Review of Neuroscience*, 37, 347e362.
- ~ Hagoort, P., & Levinson, S. C. (2014). Neuropragmatics. In *The cognitive neurosciences* (pp. 667-674). MIT Press.
- ~ Hagoort, P., & van Berkum, J. (2007). Beyond the sentence given. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362, 801-811.
- ~ Harciarek, M., & Cosentino, S. (2013). Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. *International Review of Psychiatry*, 25(2), 178e196.
- ~ Healey, M. L., McMillan, C. T., Golob, S., Spotorno, N., Rascovsky, K., Irwin, D. J., et al. (2015). Getting on the same page: The neural basis for social coordination deficits in behavioral variant frontotemporal degeneration. *Neuropsychologia*, 69, 56e66.
- ~ Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), 393.
- ~ Hornberger, M., Piguet, O., Kipps, C., & Hodges, J. R. (2008). Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 71(19), 1481-1488.
- ~ Howard, D., & Patterson, K. (1992). *The pyramid and palm trees test: A test of semantic access from words and pictures*. Thames Valley Test Company.
- ~ Hodges J., Piguet O. Progress and Challenges in Frontotemporal Dementia Research: A 20-Year Review, *Journal of Alzheimer's Disease* (2018)

- ~ Huey, E. D., Goveia, E. N., Paviol, S., Pardini, M., Krueger, F., Zamboni, G., et al. (2009). Executive dysfunction in frontotemporal dementia and corticobasal syndrome. *Neurology*, 72(5), 453-459.
- ~ Hugo J, Ganguli M, *Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment*. (2015)
- ~ Ione O., Woollacott and Jonathan D. Rohrer. The clinical spectrum of sporadic and familial forms of frontotemporal dementia. *Journal of Neurochemistry* (2016)
- ~ Irish, M., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2012). Self-projection and the default network in frontotemporal dementia. *Nature Reviews Neurology*, 8(3), 152.
- ~ Jung-Beeman, M. (2005). Bilateral brain processes for comprehending natural language. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(11), 512-518.
- ~ Kaiser, N. C., Lee, G. J., Lu, P. H., Mather, M. J., Shapira, J., Jimenez, E., et al. (2013). What dementia reveals about proverb interpretation and its neuroanatomical correlates. *Neuropsychologia*, 51(9), 1726-1733.
- ~ Karageorgiou E., Miller Bruce L., *Frontotemporal Lobar Degeneration: A Clinical Approach*, *Semin Neurol* 2014, pg 189-201
- ~ Kempler, D., Van, D. L., & Read, S. (1988). Proverb and idiom comprehension in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 2(1), 38-49.
- ~ Landin-Romero, R., Kumfor, F., Leyton, C. E., Irish, M., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2017). Disease-specific patterns of cortical and subcortical degeneration in a longitudinal study of Alzheimer's disease and behavioural-variant frontotemporal dementia. *Neuroimage*, 151, 72-80.
- ~ Lau, E. F., Phillips, C., & Poeppel, D. (2008). A cortical network for semantics:(de) constructing the N400. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(12), 920.
- ~ Lee, S. M., & McCarthy, G. (2016). Functional heterogeneity and convergence in the right temporoparietal junction. *Cerebral Cortex*, 26(3), 1108e1116.
- ~ Lezak, L. M., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). Oxford University Press.
- ~ Luzzi, S., Pesallaccia, M., Fabi, K., Muti, M., Viticchi, G., Provinciali, L., et al. (2011). Non-verbal memory measured by Rey-Osterrieth complex figure B: Normative data. *Neurological Sciences*, 32(6), 1081e1089.

- ~ Luzzi, S., Piccirilli, M., Pesallaccia, M., Fabi, K., & Provinciali, L. (2010). Dissociation apraxia secondary to right premotor stroke. *Neuropsychologia*, 48, 68-76.
- ~ Mashal, N., & Faust, M. (2008). Right hemisphere sensitivity to novel metaphoric relations: Application of the signal detection theory. *Brain and Language*, 104, 103e112.
- ~ Mashal, N., Faust, M., & Hendler, T. (2005). The role of the right hemisphere in processing nonsalient metaphorical meanings: Application of Principal Components Analysis to fMRI data. *Neuropsychologia*, 43, 2084e2100.
- ~ Mashal, N., Faust, M., Hendler, T., & Jung-Beeman, M. (2007). An fMRI investigation of the neural correlates underlying the processing of novel metaphoric expressions. *Brain and Language*, 100, 115e126.
- ~ McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 263-269.
- ~ McMillan, C. T., Coleman, D., Clark, R., Liang, T. W., Gross, R. G., & Grossman, M. (2013). Converging evidence for the processing costs associated with ambiguous quantifier comprehension. *Frontiers in Psychology*, 4, 153.
- ~ Mesulam, M. M., Rogalski, E. J., Wieneke, C., Hurley, R. S., Geula, C., Bigio, E. H., et al. (2014). Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nature Reviews Neurology*, 10, 554-569.
- ~ Miceli, G., Laudanna, A., Burani, C., & Capasso, R. (1994). Batteria per l'Analisi dei Deficit Afasici. BADA (Battery for Analysis of Aphasic Deficits). CEPSAG: Università Cattolica del Sacro Cuore.
- ~ Mitchell, J. P. (2007). Activity in right temporo-parietal junction is not selective for theory-of-mind. *Cerebral Cortex*, 18(2), 262-271.
- ~ Monti, M. M., Parsons, L. M., & Osherson, D. N. (2009). The boundaries of language and thought in deductive inference. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106, 12554-12559.

- ~ Morrison, R. G., Krawczyk, D. C., Holyoak, K. J., Hummel, J. E., Chow, T. W., Miller, B. L., et al. (2004). A neurocomputational model of analogical reasoning and its breakdown in frontotemporal lobar degeneration. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 260-271.
- ~ Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S. A. S. A., et al. (1998). Frontotemporal lobar degeneration A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51, 1546-1554.
- ~ Olney N, Spina S, Miller B (2017), *Neurol Clin*, 339-374
- ~ Papagno, C. (2001). Comprehension of metaphors and idioms in patients with alzheimer's disease: A longitudinal study. *Brain*, 124, 1450-1460.
- ~ Papagno, C., Lucchelli, F., Muggia, S., & Rizzo, S. (2003). Idiom comprehension in Alzheimer's disease: The role of the central executive. *Brain*, 126, 2419-2430.
- ~ Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 976.
- ~ Prado, J., Chadha, A., & Booth, J. R. (2011). The brain network for deductive reasoning: A quantitative meta-analysis of 28 neuroimaging studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23, 3483-3497.
- ~ Rahman, S., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Rogers, R. D., & Robbins, T. W. (1999). Specific cognitive deficits in mild frontal variant frontotemporal dementia. *Brain*, 122, 1469-1493.
- ~ Raymond W, Gibbs, Guy Van Orden, Pragmatic choice in conversation, *Topics in cognitive science* (2012)
- ~ Rapp, A. M., & Wild, B. (2011). Nonliteral language in alzheimer dementia: A review. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(2), 207-218.
- ~ Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., et al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134, 2456-2477.
- ~ Rassiga, C., Lucchelli, F., Crippa, F., & Papagno, C. (2009). Ambiguous idiom comprehension in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31, 402-411.

- ~ Reverberi, C., Cherubini, P., Rapisarda, A., Rigamonti, E., Caltagirone, C., Frackowiak, R. S., et al. (2007). Neural basis of generation of conclusions in elementary deduction. *Neuroimage*, 38, 752-762.
- ~ Reverberi, C., Shallice, T., D'agostini, S., Skrap, M., & Bonatti, L. L. (2009). Cortical bases of elementary deductive reasoning: Inference, memory, and metaduction. *Neuropsychologia*, 47, 1107-1116.
- ~ Rinaldi, M. C., Marangolo, P., & Baldassarri, F. (2004). Metaphor comprehension in right brain-damaged patients with visuo- verbal and verbal material: A dissociation (re)considered. *Cortex*, 40, 479-490.
- ~ Rinaldi, M. C., Marangolo, P., & Lauriola, M. (2006). BLED Santa Lucia e Batteria sul Linguaggio dll'Emisfero Destro SantaLucia. Giunti O. S.
- ~ Roberts, A., Savundranayagam, M., & Orange, J. B. (2017). Non- alzheimer dementias. In *Research in clinical pragmatics* (pp. 347-377). Springer.
- ~ Roberts, Knopman, , Classification and Epidemiology of MCI, *Clin Geriatr Med*. 2013 November.
- ~ Sacco, K., Angeleri, R., Bosco, F. M., Colle, L., Mate, D., & Bara, B. G. (2008). Assessment battery for communication ABaCo: A new instrument for the evaluation of pragmatic abilities. *Journal of Cognitive Science*, 9, 111- 157.
- ~ Seeley, W. W. (2008). Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Current Opinion in Neurology*, 21, 701.
- ~ Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, 62, 42-52.
- ~ Shallice, T., & Cooper, R. (2011). *The organisation of mind*. Oxford University Press.
- ~ Shany-Ur, T., Poorzand, P., Grossman, S. N., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Ketelle, R. S., et al. (2012). Comprehension of insincere communication in neurodegenerative disease: Lies, sarcasm, and theory of mind. *Cortex*, 48(10), 1329-1341.
- ~ Snowden, J. S., Gibbons, Z. C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., et al. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 41, 688-701.

- ~ Spinnler, H., & Tognoni, G. (1987). Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 8.
- ~ Spotorno, N., McMillan, C. T., Rascovsky, K., Irwin, D. J., Clark, R., & Grossman, M. (2015). Beyond words: Pragmatic inference in behavioral variant of frontotemporal degeneration. *Neuropsychologia*, 75, 556-564.
- ~ Stemmer, B. (2017). Neural aspects of pragmatic disorders. In L. Cummings (Ed.), *Research in clinical pragmatics. Perspectives in pragmatics, philosophy & psychology* (Vol. 11). Springer.
- ~ Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The mini-mental state examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40, 922-935.
- ~ Vartanian, O., Goel, V., Tierney, M., Huey, E. D., & Grafman, J. (2009). Frontotemporal dementia selectively impairs transitive reasoning about familiar spatial environments. *Neuropsychology*, 23, 619.
- ~ Viskontas, I. V., Possin, K. L., & Miller, B. L. (2007). Symptoms of frontotemporal dementia provide insights into orbitofrontal cortex function and social behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121, 528-545.
- ~ Vrticka, P., Black, J. M., & Reiss, A. L. (2013). The neural basis of humour processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 860.
- ~ Vulchanova, M., Milburn, E., Vulchanov, V., & Baggio, G. (2019). Boon or Burden? The role of compositional meaning in figurative language processing and acquisition. *Journal of Logic, Language and Information*, 28, 359-387.
- ~ Waltz, J. A., Knowlton, B. J., Holyoak, K. J., Boone, K. B., Back-Madruga, C., McPherson, S., et al. (2004). Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 18, 296.
- ~ Waltz, J. A., Knowlton, B. J., Holyoak, K. J., Boone, K. B., Mishkin, F. S., de Menezes Santos, M., et al. (1999). A system for relational reasoning in human prefrontal cortex. *Psychological science*, 10, 119-125.
- ~ Warrington, E. K., & James, M. (1991). *VOSP: The visual object and space perception battery*. Suffolk, UK: Thames Valley Company.

9. Ringraziamenti

Un grazie speciale va alla mia relatrice, la Professoressa Simona Luzzi, per avermi trasmesso la passione per questo argomento fin dal primo giorno di lezione, per la sua estrema professionalità e disponibilità nella realizzazione di questo progetto.

Non possono mancare i ringraziamenti alla mia famiglia, ai miei genitori, ai miei fratelli e ai miei nonni. Va a loro difatti il ringraziamento più grande e sentito. Grazie per avermi permesso di intraprendere questo percorso, per avermi accompagnato, sostenuto e incoraggiato da sempre. Siete stati e sarete sempre la mia forza.

Un Grazie con la G maiuscola alle mie amiche Michela e Nicole, per aver sopportato tutte le mie ansie, per aver gioito con me per i miei successi, per essermi state sempre vicine al momento del bisogno, per tutte le risate insieme e per essere semplicemente le migliori amiche che potessi desiderare.

Un importante grazie va alle mie compagne di questo viaggio, ormai colleghe, Sara e Martina. La prima con la sua dolcezza e il suo spirito ottimista ha alleviato gran parte delle mie preoccupazioni in questi tre anni. Martina invece è stata colei con la quale ho condiviso tutto tirocinio, lezioni, esami, vacanze, in poche parole la mia certezza nel caos dell'università. Siete diventate parte fondamentale della mia vita.

Ultimo e non per importanza, un grazie a Mattia, per essere entrato come un fulmine a ciel sereno nella mia vita e per aver reso la fine di questo percorso ancora più bella.

Un grazie generale va a chi, in questi tre anni c'è stato, per poco o per tanto e che ha contribuito ad arricchirmi nel diventare la persona che sono.