



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**VALUTAZIONE DEI SUONI
AMBIENTALI NELLE
DEMENZE DEGENERATIVE**

Relatore:
Chiar.ma Prof.ssa
Simona Luzzi

Tesi di Laurea di:
Lorenzo Giusti

Anno accademico 2019/2020

INDICE

1. Introduzione.....	4
1.1 Epidemiologia.....	4
1.2 La memoria.....	5
1.2.1 Dicotomia tra memoria semantica e memoria episodica	6
1.2.2 La teoria degli Hub-and-Spoke	6
1.3 Il linguaggio.....	8
1.3.1 L'afasia.....	9
2. La demenza di Alzheimer	12
2.1 Genetica	12
2.2 Substrati anatomo-patologici	13
2.3 Clinica.....	15
2.4 Criteri diagnostici	16
2.4.1 Criteri generali di demenza	17
2.4.2 Criteri di malattia di Alzheimer probabile e possibile	18
2.5 <i>Biomarkers</i>	20
2.6 <i>Imaging</i>	21
2.7 Trattamento.....	23
2.7.1 Trattamento farmacologico	23
2.7.2 Trattamento non farmacologico	24
3. La demenza semantica.....	26
3.1 Fisiopatologia.....	26
3.2 Manifestazioni cliniche.....	28
3.3 Criteri diagnostici	31
3.4 Neuroimaging	32

3.5	Trattamento	34
4.	Test neuropsicologici nelle demenze	36
4.1	La valutazione iniziale e la diagnosi di demenza	36
4.2	Il ruolo dei test neuropsicologici	37
5.	Riconoscimento dei suoni ambientali nelle demenze	39
5.1	Il sistema uditivo centrale nelle demenze degenerative.....	39
5.2	Lo stato dell'arte	40
6.	Studio sperimentale.....	46
6.1	Obiettivi	46
6.2	Materiali e metodi.....	47
6.2.1	Selezione del campione.....	47
6.2.2	Valutazione neuropsicologica generale.....	48
6.2.3	Protocollo di studio	48
6.2.4	Batteria sperimentale di suoni ambientali	50
6.3	Analisi statistica.....	52
6.4	Risultati.....	53
6.4.1	Risultati Neuropsicologici.....	53
6.4.2	Risultati comportamentali	58
6.5	Analisi degli errori	62
6.5.1	Analisi degli errori in singole categorie	64
6.6	Conclusioni	68
7.	Bibliografia	71
8.	Ringraziamenti	81

1. INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia

L'invecchiamento della popolazione mondiale è un processo senza precedenti nella storia dell'umanità e una fonte di complessità per la fornitura di assistenza sanitaria e sociale dal punto di vista della salute pubblica (WHO, 2015). L'aumento della longevità e della sopravvivenza ha causato un aumento della prevalenza di malattie croniche e un aumento della morbilità in età avanzata.

La demenza è una sindrome clinica frequente dall'età di 65 anni, caratterizzata da un persistente deterioramento delle funzioni mentali superiori che provoca un'alterazione della capacità dell'individuo di svolgere le attività della vita quotidiana nelle persone che non soffrono alterazioni del livello di coscienza. Nel 2015 c'erano circa 47 milioni di persone con demenza nel mondo e, secondo le proiezioni demografiche, se la prevalenza della demenza attuale rimane costante, nel 2050 ci saranno circa 130 milioni di persone (Prince et al. 2017). Il costo economico che la demenza rappresenta per la società è molto elevato; secondo una stima dell'Alzheimer's Disease International, nel 2010 il costo globale della malattia ammontava a 604.000 milioni di dollari e nel 2015 a 818.000 milioni, che rappresenta un aumento in cinque anni del 35% (Wimo et al. 2017).

Sebbene la demenza sia un'entità sindromica, esistono diversi sottotipi di demenza che differiscono per eziologia, forma di presentazione, decorso clinico e disturbi associati. La malattia di Alzheimer (AD), la demenza vascolare e le forme miste di AD con componente di coinvolgimento cerebrovascolare rappresentano i sottotipi più frequenti. Altre forme di demenza neurodegenerativa, causate tra l'altro da lesioni cerebrali o danno tossico, sono molto meno frequenti.

Nella seguente trattazione verranno prese in analisi la AD e la demenza semantica (SD) che afferisce allo spettro delle degenerazioni lobar fronto-temporali (FTLD).

1.2 La memoria

Nel collettivo generale, in un paziente affetto da demenza, si pensa che tra le varie sfere cognitive sarà primariamente coinvolta la memoria, questo ci fa sorgere spontaneamente una domanda: cos'è precisamente la memoria?

La memoria umana è abitualmente definita come la capacità di riattivare, in modo parziale o totale, veridico o erroneo gli avvenimenti del passato (memoria in “senso stretto”). Questa definizione, che coincide con l'idea di senso comune che la gente ha sulla memoria, è sicuramente esatta, ma incompleta e non rende conto della complessità e della quantità di fenomeni dipendenti dai processi mnesici. La memoria infatti ha anche il compito di generare nuove conoscenze, schemi e quadri interpretativi fondamentali per una continua e aggiornata valutazione del mondo esterno (Tiberghien, 1994).

Per più di un secolo la maggior parte degli psicologi ha ammesso che esistono sistemi di memoria distinti responsabili della conservazione a lungo e breve termine (ad esempio James, 1890), l'idea che esistessero sistemi di memoria a lungo e breve termine separati (rispettivamente LTM e STM) divenne in seguito un presupposto fondamentale della moderna psicologia cognitiva. Dagli anni '60 la maggior parte dei modelli cognitivi di memoria ha ipotizzato che esistano depositi di memorie separati.

Questi tipi di memoria possono essere distinti in modo classico in base alla capacità e alla durata della memoria. La capacità dell'STM, infatti, presenta limiti nella quantità e nella durata delle informazioni che può conservare. Al contrario, LTM offre una capacità apparentemente illimitata che può durare anni. Le distinzioni funzionali tra i sistemi di memorizzazione della memoria e gli esatti meccanismi per il trasferimento delle memorie da STM a LTM rimangono tutt'ora un problema controverso.

Il famoso modello Atkinson e Shiffrin (o modello multi-store), proposto alla fine degli anni '60, spiegava le correlazioni funzionali tra STM ed LTM. Più tardi, un numero considerevole di studi ha dimostrato la distinzione anatomica e funzionale tra i processi di memoria, i correlati neurali e il funzionamento dei sottosistemi STM e LTM. Alla luce di questi risultati, sono stati postulati diversi modelli di memoria. Mentre alcuni autori hanno suggerito l'esistenza di un unico sistema di memoria che comprende sia la memorizzazione a breve che a lungo termine, dopo 50 anni il modello Atkinson e Shiffrin rimane ancora un approccio

valido per una spiegazione delle dinamiche della memoria. Alla luce delle ricerche più recenti, tuttavia, il modello presenta numerosi problemi, principalmente per quanto riguarda le caratteristiche di STM, nonché il passaggio da STM a LTM. (Norris D. 2017).

1.2.1 Dicotomia tra memoria semantica e memoria episodica

Relativamente alle conoscenze attuali sulla LTM dobbiamo sottolineare l'importanza della distinzione tra memoria episodica e semantica, proposta da Endel Tulving nel 1972, essa rimane un concetto chiave nelle neuroscienze cognitive contemporanee.

Fondamentalmente, dal 1972, Tulving ha sostenuto che le due forme di memoria erano interdipendenti. Inoltre, in seguito le varie elaborazioni della teoria proponevano chiaramente che queste interazioni costituissero la base del normale funzionamento della memoria dichiarativa.

Secondo Tulving la memoria episodica ha un "riferimento autobiografico", mentre la memoria semantica è "distaccata dal riferimento autobiografico" (Tulving, 1972). Le caratteristiche percettive degli stimoli sono memorizzate nella memoria episodica (e quindi questa sarebbe "più o meno fedele al ricordo della nostra esperienza personale " mentre la memoria semantica codifica "riferimenti cognitivi a segnali di input" (Tulving, 1972), piuttosto che informazioni percettive. Tulving sosteneva che la memoria semantica era molto più legata all'apprendimento in classe piuttosto che la memoria episodica, "poiché l'apprendimento in classe ha poco a che fare con il ricordo degli studenti". (Renoult e Rugg 2020).

1.2.2 La teoria degli Hub and spoke

Circa quindici anni fa veniva proposta la teoria della rappresentazione semantica tramite Hub-and-spoke. In questi anni si andavano a delineare i substrati anatomici che sottendono la memoria semantica. Il modello ritiene che le esperienze verbali e non verbali forniscono gli "ingredienti fondamentali" per la costruzione di concetti e queste informazioni sono codificate nelle specifiche cortecce, distribuite in tutto il cervello, queste sono gli "spokes". In secondo luogo, il modello proposto presume che le interazioni tra i diversi "spokes" siano mediate, almeno in parte da un singolo hub trans-modale situato bilateralmente nel lobo temporale anteriore (ATL).

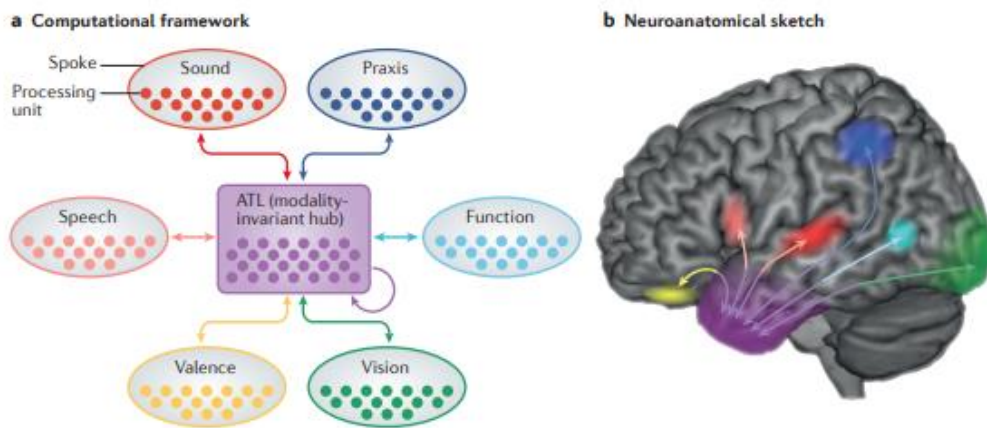


Immagine n. 1 – Il modello originale Hub-and-spoke (Con permesso, Ralph MA. et al. 2017).

Nella vita di tutti i giorni, l'attività all'interno della rete per la rappresentazione semantica deve essere spesso controllata e per garantire ciò il sistema genera rappresentazioni e inferenze che sono adatti al compito o al contesto immediato. In alcune attività potrebbe essere necessario accentuare significati subordinati, o focalizzare l'attenzione su caratteristiche non dominanti. Inoltre, le rappresentazioni semantiche che sono evocate da oggetti e le corrispondenti parole devono essere modellate per allineare al contesto immediato. Questo processo viene definito controllo semantico.

A partire dalla fine degli anni '90, da una serie degli studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) sono emerse delle evidenze: sebbene le regioni prefrontali non codifichino rappresentazioni semantiche di per sé, hanno ruoli cruciali nell'accesso, nel recupero e manipolare in modo esecutivo la conoscenza semantica. (Baddre D. et al. 2005; Thompson-Scill et al. 1997; Wagner et al. 2001). Altre aree sembrano implicate nella elaborazione del controllo semantico. Una metanalisi eseguita con studi di (fMRI) condotti su partecipanti sani ha rilevato il coinvolgimento della corteccia prefrontale, del giro temporale medio posteriore (pMTG) e del solco intraparietale (Noon et al. 2013). Queste evidenze suggeriscono un controllo diffuso corticale del controllo semantico, questa nuovo quadro viene definita cognizione semantica controllata (CSC).

Questa teoria di cognizione semantica controllata propone che le rappresentazioni semantiche comportino la riattivazione parallela di più informazioni distribuite attraverso la corteccia. Inoltre, la teoria CSC elabora questa visione generale e proporre una architettura specifica attraverso la quale queste rappresentazioni interagiscono. Descrive come la

connettività di rete modella la specificità funzionale per capire come il controllo semantico modella il flusso di attivazione e per generare comportamenti adeguati al contesto, all'attività e al tempo (Ralph Ma. et al. 2017).

1.3 Il linguaggio

La lingua è fondamentale per la vita quotidiana e per la cultura umana. I disturbi di questo sistema sono comuni nella pratica neurologica quotidiana, in genere derivanti da lesioni focali all'emisfero sinistro nella quasi totalità dei destrimani e anche da forme di degenerazione neuronale selettiva. Disturbi del linguaggio sono disabilitanti e causa angoscia per pazienti, accompagnatori e parenti. La presenza di afasia crea anche difficoltà nell'assunzione di anamnesi, valutazione e discussione sulle opzioni di trattamento e decisioni. Nonostante siano comuni, i disturbi del linguaggio non sono sempre chiari da valutare in clinica o al letto del malato. Le presentazioni sono varie e ci sono insidie note, come l'etichetta errata di afasia fluente come "confusione". Ci sono vari schemi per classificare i disturbi del linguaggio, che creano una terminologia sovrapposta (ad esempio, espressiva / ricettiva e divisioni fluenti / non fluenti dell'afasia. Discipline diverse hanno tradizioni e approcci diversi all'analisi dei disturbi del linguaggio, che riduce ulteriormente la coerenza di terminologia.

L'approccio al sistema linguistico nei libri di testo medici rimane dominato da Wernicke, tramite "Il modello della lingua di Lichtheim del 1874" che descrive le canoniche sindromi da afasia. Bisogna però dire che seppur rimanga un baluardo imprescindibile per la descrizione dei disturbi del linguaggio, oggi questa classificazione è obsoleta e spesso crea incomprensioni.

Il primo grande contributo è stato apportato dalla prima pubblicazione del 1861 di Pierre Paul Broca sul famoso paziente Tan. Nei successivi 4 anni, Broca amplia e perfeziona la sua analisi di disturbi del linguaggio. Nel 1863, riportò altri 10 casi e nel 1865 riassunse le sue conclusioni in documento intitolato "*Le siège de la faculté Du langage articulé*". David Ferrier chiarì che le conclusioni di Broca erano, a quel punto, ampiamente accettate: "Broca ha dimostrato la causa di questo affetto, le sue osservazioni sono state confermate da migliaia di altri casi – si associa alla malattia una lesione nella regione dell'estremità posteriore della

terza circonvoluzione frontale sinistra, in stretto rapporto con la scissura di Silvio” (Ferrier, 1876).

Il famoso contributo di Carl Wernicke per la comprensione dell'afasia venne dopo. Nel 1874, Wernicke ha pubblicato il suo articolo, "*Der aphasische Symptomen complex*" a l'età di soli 26 anni, 4 anni dopo la laurea e dopo solo 3 anni dalla formazione in neurologia. Il punto cruciale dell'analisi di Wernicke era che i disturbi del linguaggio potevano verificarsi anche tramite lesioni in altre parti del cervello, non coinvolgendo l'area descritta di Broca. Ha descritto 10 pazienti, ma la nozione di area di Wernicke è nata da solo un caso (anche se un altro è stato aggiunto come un addendum successivamente): una donna di 75 anni il cui grave deficit di comprensione ha fatto credere ad alcune persone che fosse sorda. Al post mortem, l'unica lesione focale era il primo giro temporale (superiore) a sinistra.

Sebbene Broca e Wernicke ora dominano lo storico contesto, non erano gli unici investigatori nel campo. Tra il 1861 e il 1874, l'afasia era un'area attiva e in rapida crescita, attirando l'attenzione di Charlton Bastian e Hughlings Jackson nel Regno Unito ed altri. Nel 1885, Lichtheim modificò il modello di Wernicke del linguaggio aggiungendo un "concept center". Questa estensione tiene conto del fatto che ci sono diversi aspetti della normale funzione linguistica in cui la ripetizione non ha alcun ruolo, ma da cui dipendono altri processi mentali, ad esempio, produrre un monologo basato su riflessioni o obiettivi interni oppure tramite un ascolto silenzioso e tramite la comprensione. Il modello Wernicke-Geschwind del 1960 ha aggiunto un ruolo al giro angolare nella lettura silenziosa (con input nell'area di Wernicke) e il giro di Heschl (giro primario della corteccia uditiva) nell'ascolto silenzioso. (Michael O'Sullivan et al. 2019).

1.3.1 L'afasia

La lingua include i processi attraverso i quali i pensieri sono tradotti in un modello ordinato di uscita tale da produrre discorsi. I processi linguistici decodificano i simboli che vediamo e le sequenze del suono che ascoltiamo e li colleghiamo a rappresentazioni di parole. Le caratteristiche osservabili del linguaggio possono includere la sintassi, la struttura grammaticale di frasi, la morfologia delle parole, cioè come i suoni del parlato (fonemi) che sono combinati insieme e la comprensione, basata sia sulla struttura di linguaggio e un

lessico mentale per le parole. Afasia è "... una rottura del processo di traduzione bidirezionale che stabilisce una corrispondenza tra i pensieri e lingua " (Mesulam, 2000). Ne consegue che l'afasia ha molteplici manifestazioni, colpisce le caratteristiche dell'elaborazione linguistica che siamo in grado di osservare durante la comunicazione ed essenzialmente è parte di un guasto a due vie in funzione.

Le caratteristiche dell'afasia dipendono dal sottostante modello anatomico di patologia. In ictus ischemico, la causa più comune, il raggruppamento di funzionalità nelle sindromi afasiche sono principalmente una funzione della sottostante anatomia vascolare. La divisione superiore dell'arteria cerebrale media sinistra irrorla la parte inferiore e laterale del lobo frontale (compresa l'area di Broca), un l'infarto generalmente causa disfluenza, agrammatismo e interruzione degli aspetti motori del linguaggio. Il deterioramento della struttura grammaticale include maggiori difficoltà con verbi che nomi e assenza di piccole parole che collegano (come le preposizioni). Perfino in pazienti con produzione vocale e fluenza marcatamente ridotte, le frasi "troppo apprese" sono spesso conservate e possono essere parlate fluentemente (ad es. "sai cosa intendo" o esclamazioni — "per l'amor di Dio!").

La divisione inferiore dell'arteria media cerebrale sinistra vicaria il lobo temporale laterale, inclusa la regione del giro temporale superiore nominata come l'area di Wernicke. Lesioni alle regioni temporali laterali sinistra in genere produce un linguaggio fluente privo di significato soddisfacente. Il contenuto del discorso può essere dominato dal gergo o dai luoghi comuni e può includere neologismi (non parole inventate). Pazienti con lesioni posteriori sono spesso inconsapevoli di tutto il loro deficit di linguaggio presente con scarse capacità di autocontrollo.

Spesso possono rilevare domande tramite intonazioni e rispondere con risposte fluide che non hanno senso ma suonano come un linguaggio melodico o intonato. Potrebbero sembrare perplessi che il medico non li capisca. Questo modello di percezione alterata (anosognosia) e scarse capacità di autocontrollo è talvolta una barriera per una terapia efficace e riabilitazione, sia della lingua che di altre menomazioni. L'interruzione della formulazione e della struttura della lingua non si limita agli individui con una lesione nel giro frontale inferiore sinistro e può svilupparsi anche nei pazienti con più lesioni posteriori. Allo stesso modo, deficit di comprensione si verificano in molti tipi di afasia; una attenta valutazione di un individuo con marcata difficoltà con gli aspetti motori del linguaggio permetterà spesso

di identificare difficoltà anche nella comprensione. Per esempio, frasi che richiedono l'applicazione di regole sintattiche per la comprensione (es. Il ragazzo che la ragazza sta inseguendo è basso) rivelerà spesso una comprensione compromessa in soggetti con deficit del linguaggio. Per questi motivi, la divisione di afasia in tipi "espressivi" e "ricettivi" è mal concepito e crea un rischio di ignorare importanti deficit, soprattutto nella comprensione. (Michael O'Sullivan et al. 2019).

2. La demenza di Alzheimer

La malattia di Alzheimer (AD) fu descritta per la prima volta da Alois Alzheimer nel 1906. L'Organizzazione mondiale della sanità definisce la AD come malattia neurodegenerativa di eziologia sconosciuta caratterizzata da deterioramento progressivo della memoria e della funzione cognitiva, che rappresenta circa il 50-75% di tutti i casi di demenza. Secondo le statistiche globali del Global Burden Disease Study, AD è diventata una delle malattie che hanno avuto una crescita più rapida tra le 50 principali cause di perdita della vita nel periodo tra il 1990 e il 2013.

Sono stati identificati fattori di rischio come il sesso femminile, l'età un basso livello di istruzione, la mutazione dell'allele APOE4, fumo, obesità e diabete mellito. Uno studio collaborativo che utilizza studi condotti negli anni '90 in Europa ha riscontrato una prevalenza del 4,4%, in Italia tra le persone oltre i 65 anni. Con la rapida crescita della popolazione anziana del mondo, il numero di pazienti con l'Alzheimer mostra un aumento di tendenza di anno in anno. Nel 2006, il numero di pazienti con AD era 26,6 milioni in tutto il mondo e previsioni future stimano che nel 2050 il numero di pazienti raggiungerà 106,8 milioni, di cui 16,51 milioni saranno europei (H. Niu et al. 2016).

2.1 Genetica

Oggigiorno abbiamo una buona conoscenza relativamente alle condizioni genetiche associate all'Alzheimer ed in particolare ricordiamo quanto le tecniche di genetica molecolare, se usate in modo appropriato, possano essere utili nel contesto della diagnosi. Circa l'1% di tutti gli AD è causato da mutazioni nei geni autosomici dominanti (Jarmolowicz et al. 2014; Wingo et al. 2012), un numero significativamente maggiore di casi dimostra il raggruppamento familiare con AD sia precoce che *lateonset* nella stessa famiglia. Considerato però che l'ereditarietà di AD è tra il 60-80%, molti dei meccanismi genetici dietro l'AD non sono ancora stati chiariti.

La genetica dell'AD autosomica dominante è ben descritta con tre geni predominanti. La presenilina 1 (PSEN1) rappresenta circa l'80% dei casi autosomici dominanti. La presenilina 2 (PSEN2) è piuttosto rara, tranne che nelle famiglie Volga di origine tedesca che si stima

solo per il 5% dei casi. Mentre circa il 15% dei casi autosomici dominanti sono dovuti a mutazioni nel gene proteico precursore dell'amiloide (APP). Più di 200 mutazioni sono state descritte in PSEN1, con la maggior parte mutazioni missenso, ma anche piccole duplicazioni ed eliminazioni. L'età media di insorgenza nei portatori della mutazione PSEN1 è di 43 anni, con la grande maggioranza che inizia prima dei 60 anni (Cacace et al. 2016).

L'AD sporadico ha anch'esso una forte componente genetica. Il gene dell'apolipoproteina E (APOE) è associato a un rischio significativo di *early onset* e *late onset*. Dei 3 alleli APOE comuni ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$), $\epsilon 4$ è associato ad un aumentato rischio dose-dipendente di AD. Nei caucasici, il rischio relativo per gli eterozigoti $\epsilon 4$ è di 3 volte per gli omozigoti. Al contrario, $\epsilon 2$ conferisce un piccolo grado di protezione contro l'AD (Cacace et al 2016). Comunque, considerato che l'APOE non è né necessario né sufficiente per determinare l'AD, i test genetici dell'APOE non sono raccomandati. Sono inoltre stati individuati diversi geni associati al rischio di AD *late onset*. Questi includono i geni coinvolti nel sistema neurale-immunitario (ad es. CLU, CR1, ABCA7, TREM2), funzione sinaptica (ad es. PICALM e NIN1), geni per endocitosi (PICALM, BIN1, SORL1) e coinvolti nel metabolismo lipidico (APOE, CLU, ABCA7) (Hinz et al. 2017).

2.2 Substrati anatomo-patologici

Oramai da diversi anni è ben descritto quanto la malattia di Alzheimer (AD) sia istopatologicamente caratterizzata dalla deposizione extracellulare della proteina amiloide (A) nelle placche senili e dalla generazione intraneuronale di grovigli neurofibrillari (NFT) (Alzheimer, 1907; Masters et al., 1985). I cervelli dei pazienti con AD presentano atrofia corticale risultante da una massiccia perdita neuronale. Come componente principale delle placche senili, viene considerato il peptide amiloide- β ($A\beta$) come fattore cruciale alla base delle disfunzioni neuronali e dei sinaptici nella progressione dell'AD. Ci sono prove che gli aggregati oligomerici, protofibrillari e fibrillari sono neurotossici e possono innescare lo sviluppo di AD (Habicht et al., 2007; Harper et al., 1997; Kaye et al., 2003; Lesné et al., 2006; Shankar et al., 2008; Walsh et al., 1997). Anche gli oligomeri non fibrillari sono in grado di indurre cambiamenti cognitivi (Lesné et al., 2006), $A\beta$ interrompe la plasticità sinaptica, inibisce il potenziale a lungo termine dell'ippocampo (LTP; una forma di plasticità sinaptica che si ritiene sia alla base dell'apprendimento e memoria) e induce la produzione

di specie reattive dell'ossigeno (ROS); (Lustbader et al., 2004; Malenka e Orso, 2004; Chang et al., 2006).

Dunque, risulta abbastanza evidente che l'aggregazione e l'accumulo del peptide A β nel il cervello è un segno patologico dell'AD. Questi oligomeri sono derivati dalla più grande proteina precursore dell'amiloide (APP) che è presente sulle superfici di molte cellule, tra cui neuroni. Nel percorso verso la formazione di A β , l'APP subisce proteolisi della β -secretasi, l'enzima di scissione dell'APP del sito- β 1 (BACE1) e γ -secretasi per formare frammenti di A β (Rossner et al. 2006). Esistono due specie principali di A β nel cervello: A β 42 e A β 40. Spesso A β 40 è molte volte più abbondante di A β 42 in forma solubile, ma A β 42 è il costituente principale di placche amiloidi (Jan et al., 2008).

Il processo di fibrillogenesi inizia con monomeri di l'amiloide che si uniscono per formare una varietà di oligomerici che si aggregano ottimamente per formare protofibrille corte, flessibili e irregolari, che alla fine maturano e si allungano in fibrille insolubili caratterizzate da una sottostruttura ripetitiva di filamenti orientati perpendicolarmente alla fibra asse. Una volta che A β si aggrega a livello extracellulare per formare fibrille, diventa resistente alla scissione proteolitica. I monomeri A β sono inclusi in un equilibrio dinamico di varietà di conformazioni tra cui la forma β foglietto che sono in grado di aggregare.

La microscopia elettronica ha mostrato che la porzione minima di peptide A β sufficiente per formare le fibrille è il 14–23 decapeptide, con i residui 17–21 coinvolti nella formazione di fogli β (Tjernberg et al. 1999; Bu et al. 2007). La tossicità relativa alla forma fibrillare contro l'oligomerica dell'amiloide è un'area di controversie. La dimensione dell'amiloide che è più dannosa (dimeri, trimeri o più grandi) è un'area di indagine attiva (Bao et al. 2012). La ricerca suggerisce una certa tossicità per ciascuna specie, sebbene un consenso crescente si è formato per la maggiore tossicità di oligomeri amiloidi (Cleary et al. 2005). Rimane tuttavia che alcuni si dividono nella comunità di ricerca per quanto riguarda il principale tipo di amiloide tossico. (Allison et al. 2017).

Non solo le placche amiloidi ma anche gli ammassi neurofibrillari della proteina tau iperfosforilata sono stati descritti nella patologia di Alzheimer. Il gene che codifica tau è presente sul cromosoma 17q21 nell'uomo e include 16 esoni. La giunzione alternata di esoni 2, 3 e 10 porta a sei isoforme che sono 352–441 aminoacidi. Le diverse isoforme di Tau con tre e quattro ripetizioni sono espresse in un rapporto 1: 1 nel cervello umano adulto e altri

rapporti suggeriscono taupatie neurodegenerative. La proteina tau fosforilata è integrata nei filamenti elicoidali accoppiati nei cervelli AD. Come riportato dal Dr. Alzheimer, gli ammassi neurofibrillari (NFT) sono fasci spessi che sono adiacenti alla superficie delle cellule neuronali. Gli NFT hanno varie morfologie a seconda del sito di fosforilazione, e quindi sono morfologicamente classificati come *pretangles*, NFT intracellulari e NFT extracellulari (Renpei 2019).

2.3 Clinica

I criteri e le linee guida riveduti dall'Istituto nazionale sull'invecchiamento e dall'Associazione Alzheimer pubblicati nel 2011 (NIA-AA) hanno riconosciuto tre fasi della malattia di Alzheimer: malattia preclinica di Alzheimer, lieve compromissione cognitiva (MCI) e demenza dovuta alla malattia di Alzheimer. Questi sono descritti come segue:

- AD preclinica: pre-sintomatica con precoci cambiamenti cerebrali correlati all'AD rilevati da studi di neuroimaging o altri biomarcatori;
- Lieve compromissione cognitiva (MCI) dovuta ad AD: lieve declino cognitivo ma ancora in grado di svolgere attività di vita quotidiana;
- Demenza dovuta a AD: il declino cognitivo è più pronunciato e interferisce con le attività della vita quotidiana.

Tenendo presente questa classificazione, ne consegue che il numero effettivo di individui con malattia attiva è sottovalutato perché basato su approssimazioni di pazienti sintomatici e ignora ampiamente il vasto numero di individui preclinici, in cui il processo patologico è attivo ma asintomatico (Alzheimer's Association 2015).

I sintomi della malattia di Alzheimer variano tra gli individui. Il sintomo iniziale più comune è la capacità di difficoltà ingravescente nel rievocare il ricordo di nuove informazioni. Questo declino della memoria si verifica perché i primi neuroni a funzionare male e morire di solito sono neuroni nelle regioni cerebrali coinvolti nella formazione di nuovi ricordi. Poiché i neuroni in altre parti del cervello non funzionano correttamente e muoiono, gli individui incontrano altre difficoltà. I seguenti sono sintomi comuni dell'Alzheimer: perdita di memoria che interrompe la vita quotidiana, difficoltà nella pianificazione o nella risoluzione dei problemi, difficoltà nel portare a termine compiti familiari, a casa, al lavoro

o nel tempo libero, confusione relativa al tempo e allo spazio, difficoltà a comprendere le immagini visive e le relazioni spaziali, difficoltà nel parlare e nello scrivere, smarrimento delle cose e perdita della capacità di ripercorrere i passi, ritiro dal lavoro o dalle attività sociali, cambiamenti di umore e personalità, tra cui apatia e depressione.

Il ritmo con cui i sintomi avanzano da lievi a moderati a gravi varia da persona a persona. Con il progredire della malattia, le capacità cognitive e funzionali diminuiscono. Le persone hanno bisogno di aiuto con le attività di base della vita quotidiana (ADL), come fare il bagno, vestirsi, mangiare e usare il bagno inoltre perdono la capacità di comunicare, non riconoscono i propri cari e successivamente ed inevitabilmente necessitano cure 24 ore su 24. Quando le persone hanno difficoltà a muoversi, sono più vulnerabili alle infezioni, inclusa la polmonite la quale è spesso un fattore che contribuisce alla morte delle persone con malattia di Alzheimer (Alzheimer's Association 2013).

Una caratteristica spesso trascurata ma insita e caratteristica di AD è la presenza di sintomi neuropsichiatrici associati (NPS). Il 97% dei pazienti con AD dimostrerà almeno un sintomo neuropsichiatrico con apatia, depressione, ansia e disturbi del sonno i quali sono i più comuni. Gli NPS sono utili in quanto possono prevedere il corso di malattia, infatti diversi studi hanno indagato la correlazione tra la progressione della demenza e NPS, mostrando che i sintomi psicotici (come le allucinazioni) e sintomi dell'umore (come depressione, ansia) sono tutti associati a tempi di sopravvivenza più brevi, l'aggressività e sintomi psicotici sono inoltre associati a un più rapido declino funzionale e a demenza grave (Chen et al. 2017).

2.4 Criteri diagnostici

Nell'autunno del 1983, un gruppo fu convocato dall'Istituto Nazionale di Disturbi neurologici e comunicativi e ictus (NINCDS) e dalla Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) per stabilire criteri e descrivere la diagnosi clinica della malattia di Alzheimer (AD). Il gruppo ha affrontato questioni di anamnesi, esame clinico, test neuropsicologici e valutazioni di laboratorio e quindi ha prodotto un rapporto, che è stato pubblicato nel luglio 1984 (McKhann et al 1984). I criteri in questo rapporto, comunemente indicati come criteri NINCDS-ADRDA, hanno avuto un discreto successo, sopravvivendo per oltre 27 anni. Questi criteri sono stati affidabili per la diagnosi di probabile AD e in oltre

una dozzina di studi clinici patologici hanno avuto una sensibilità dell'81% e una specificità del 70% (Knopman et al. 2001).

Tuttavia, dopo 27 anni questi criteri hanno richiesto una revisione. Pertanto, l'Istituto nazionale per l'invecchiamento e l'Associazione Alzheimer ha incaricato un gruppo di lavoro per rivedere i criteri del 1984 per la demenza da AD.

2.4.1 Criteri generali di demenza

Questi criteri sono quelli di base da utilizzare in tutti i contesti clinici considerate le diverse cause di demenza. La demenza viene diagnosticata in presenza di sintomi cognitivi o comportamentali (neuropsichiatrici) che:

1. Interferiscono con la capacità di funzionare sul lavoro o alle normali attività;
2. Rappresentano un declino rispetto ai precedenti livelli di funzionamento e prestazioni;
3. Non sono spiegati dal delirio o da un disturbo psichiatrico maggiore;
4. Il deterioramento cognitivo viene rilevato e diagnosticato attraverso una combinazione di (1) anamnesi del paziente e di un informatore (2) una valutazione cognitiva obiettiva, o un esame dello stato mentale o un test neuropsicologico. I test neuropsicologici devono essere eseguiti quando la storia di routine e l'esame dello stato mentale non possono fornire una diagnosi sicura.
5. La compromissione cognitiva o comportamentale coinvolge almeno due dei seguenti domini:
 - 5.1 Compromissione della capacità di acquisire e ricordare nuove informazioni: i sintomi includono: domande o conversazioni ripetitive, smarrimento di effetti personali, dimenticanza di eventi o appuntamenti, perdita di un percorso familiare.
 - 5.2 Ragionamento e gestione alterati 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.
 - 5.3 Abilità visuospaziali compromesse, i sintomi includono: incapacità di riconoscere volti o oggetti comuni o di trovare oggetti in vista diretta nonostante buona acuità, incapacità di utilizzare strumenti semplici o orientare l'abbigliamento al corpo.

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

La differenziazione della demenza da MCI si basa sulla determinazione di interferenze significative nella capacità lavorative o nelle normali attività quotidiane. Questo è intrinsecamente un giudizio clinico emesso da un clinico esperto sulla base delle circostanze individuali del paziente e della descrizione delle attività quotidiane del paziente ottenuti dal paziente e da un informatore.

Vennero poi delineate terminologie per la classificazione di soggetti con demenza causata da AD: (1) probabile AD, (2) possibile AD e (3) probabile o possibile AD con evidenza del processo fisiopatologico di AD. I primi due sono destinati all'uso clinico mentre il terzo è destinato alla ricerca. Questo considerato il fatto che la diagnosi definitiva di AD è una diagnosi anatomo-patologica (G. M. McKhann et al. 2011).

2.4.2 Criteri di malattia di Alzheimer probabile e possibile

La AD probabile viene diagnosticata quando il paziente soddisfa i criteri per la demenza descritti precedentemente ed inoltre ha le seguenti caratteristiche:

1. Insorgenza insidiosa. I sintomi si manifestano gradualmente in mesi o anni, non improvvisi nell'arco di ore o giorni;
2. Storia chiara del peggioramento della cognizione;
3. I deficit cognitivi iniziali e più importanti sono evidenti all'anamnesi in una delle seguenti categorie:
 - a. Presentazione amnestica: è la più comune nella presentazione sindromica di demenza AD. I deficit dovrebbero includere la compromissione dell'apprendimento e del

richiamo di informazioni apprese di recente. Ci dovrebbe essere almeno prova di disfunzione cognitiva e almeno un altro dominio cognitivo.

b. Presentazioni non amnestiche:

- Presentazione della lingua: i deficit più importanti sono nella ricerca di parole, ma i deficit in altri domini cognitivi dovrebbero essere presenti.
- Presentazione visuospaziale: i più importanti deficit sono nella cognizione spaziale, compresa l'agnosia per oggetti, alterazione del riconoscimento facciale e alessia. Dovrebbero essere presenti deficit in altri settori cognitivi.
- Disfunzione esecutiva: i deficit più importanti sono il ragionamento, il giudizio e la risoluzione dei problemi compromessi. Dovrebbero essere presenti deficit in altri settori cognitivi.

4. Infine, la diagnosi di probabile demenza da AD non dovrebbe essere applicato quando vi sono prove di sostanziale e concomitante malattia cerebrovascolare. (G.M. McKhann et al. Nel 2011).

La AD possibile dovrebbe essere definita quando:

- Un decorso atipico soddisfa i criteri clinici fondamentali relativamente ai deficit cognitivi per la AD, ma o ha un inizio improvviso riguardo la compromissione cognitiva o dimostra dettagli anamnestici insufficienti del progressivo declino.
- Una presentazione eziologicamente mista che soddisfa tutti i criteri clinici fondamentali per la AD ma ha evidenza di:
 - Concomitante malattia cerebrovascolare, definita da una storia di ictus temporalmente correlato all'insorgenza o al peggioramento della compromissione cognitiva o la presenza di infarti multipli o estesi;
 - Caratteristiche di demenza a corpi di Lewy;
 - Prove per un'altra malattia neurologica o comorbidità medica non neurologica o uso di farmaci che potrebbe avere un effetto sostanziale sulla cognizione. (G.M. McKhann et al. 2011).

Le valutazioni di biomarker sono state integrate anche nelle formulazioni diagnostiche per AD probabile e possibile ma relativamente all'uso in contesti di ricerca. Sono i criteri clinici che continuano ad essere la pietra miliare della diagnosi nella pratica; comunque

l'evidenza dei biomarcatori dovrebbe migliorare la specificità fisiopatologica della diagnosi.

2.5 Biomarkers

Gli ultimi 20 anni hanno visto un'enorme espansione nella ricerca sui biomarcatori di fluidi per l'AD. Il biomarcatori core del CSF sono: T-tau, P-tau e A42 (e rapporto A42 / 40) e sono stati valutati in centinaia di studi clinici neurochimici con straordinari risultati coerenti, con elevata precisione diagnostica sia per la AD, ma soprattutto per la AD prodromica.

Il vantaggio del liquido cerebrospinale rispetto al sangue è la sua vicinanza al parenchima cerebrale e che le proteine sono secrete dallo spazio extracellulare del cervello direttamente nel liquido cerebrospinale. CSF può essere raccolto con una puntura lombare, una procedura diagnostica in cui viene introdotto un ago nello spazio subaracnoideo in regione lombare (L3 / L4 o L4 / L5), cioè al di sotto dell'estremità del midollo spinale. La raccolta di CSF è una procedura di routine nella pratica clinica del processo diagnostico dei disturbi cerebrali come le malattie infettive del SNC, la sclerosi multipla e la sindrome di Guillain-Barré. Tuttavia, ancora oggi, nella valutazione diagnostica di routine dei pazienti con sintomi cognitivi, l'uso di biomarcatori del liquido cerebrospinale varia da paese a paese e specialità mediche, essendo più elevato in alcuni paesi europei rispetto a Stati Uniti e Giappone.

Secondo l'ipotesi della cascata amiloide si ritiene che lo stadio preclinico della patologia correlata all'AD inizi in genere molti anni, o anche decenni, prima dell'inizio dei sintomi di AD durante la fase preclinica di AD. È altresì ben dimostrato che molti individui asintomatici cominceranno già ad accumulare amiloide patologica. In questa prima fase i deficit cognitivi non sono manifesti. Nelle successive fasi di MCI e demenza conclamata il documentabile deterioramento cognitivo da lieve-moderato fino a grave sarà accompagnato dalla presenza dei biomarcatori.

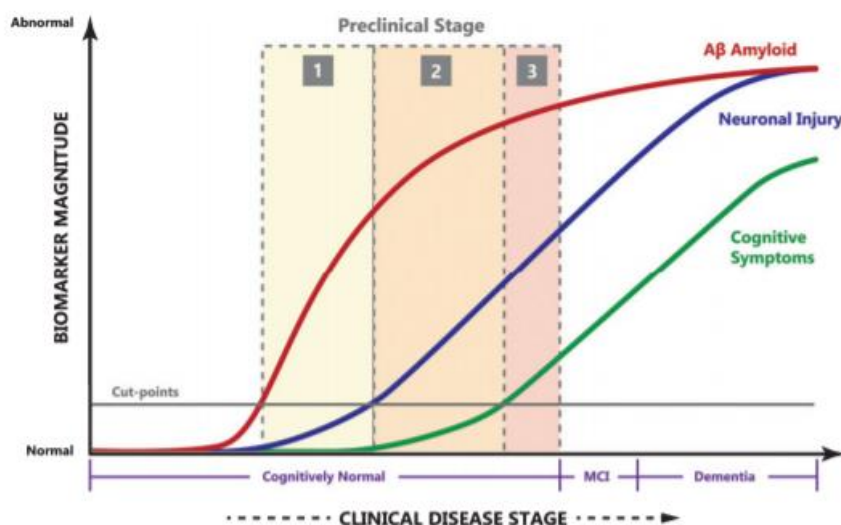


Immagine n.2 - Relazione tra lo stadio della malattia clinica e l'entità dei biomarcatori (unità arbitrarie) (Con permesso, Francis T. Hane et al. 2016).

In effetti, la ricerca ha indicato che il processo di AD inizia decenni prima dell'insorgenza clinica della demenza (Morris et al 2013) e questo prevede l'opportunità dell'utilizzo dei biomarcatori per aiutare nella diagnosi precoce di AD. Quindi lo studio dei biomarcatori può essere integrato nel processo diagnostico per individuare fasi specifiche della progressione della malattia e aiutare i medici nel controllo del decorso dell'AD (Francis T. Hane et al. 2016).

2.6 Imaging

Andando a vedere l'altra faccia della medaglia, i biomarcatori di neurodegenerazione riflettono il danno neuronale e la neurodegenerazione che può essere dimostrata con l'atrofia regionale alla risonanza magnetica o tramite la disfunzione metabolica sinaptica alla PET con 18-fluorodeossiglucosio (FDG-PET). In particolare, oggi esistono tecnologie come una PET che utilizza radiofarmaci che si legano selettivamente agli aggregati fibrillari di placche β -amiloide (AMY-PET).

La valutazione dell'atrofia basata sulla risonanza magnetica è considerato un metodo valido per valutare lo stato della malattia e la progressione della AD (Frisoni et al. 2010). Storicamente è stata eseguita la volumetria per la rilevazione di atrofia dell'ippocampo;

purtroppo l'ispezione visiva difficilmente può valutare lievi cambiamenti trasversali e longitudinali di atrofia dunque per ridurre al minimo queste variazioni da parte dei valutatori umani c'è stato uno sforzo internazionale per armonizzare i protocolli esistenti per la volumetria dell'ippocampo (Frisoni et al. 2015). In ogni caso, la volumetria manuale richiede ancora molto tempo, impedendo che diventi una procedura di routine per la pratica clinica. Attualmente la morfometria basata sul voxel (VBM) è facilmente applicabile alla procedura clinica di routine (Matsuda 2016).

La progressione dell'atrofia corrisponde al modello stereotipato di un aumento dei grovigli neurofibrillari descritti dalla stadiazione di Braak (Braak et al. 1995) per la diagnosi di AD. Le fasi I e II riguardano la regione transentorinale, Le fasi III e IV mostrano gravi coinvolgimenti di entrambe le regioni entorinale e transentorinale accompagnato da lievi cambiamenti nell'ippocampo e assenza di cambiamenti nelle regioni neocorticali. Le fasi V e VI mostrano il coinvolgimento di aree associative neocorticali. Molti ricercatori hanno dimostrato la progressione dell'atrofia nell'AD corrispondente a questi stadi Braak usando la VBM (Ohnishi et al. 2001; Matsuda et al. 2002,2013; Chetelat et al.2003; Rémy et al. 2005; Schmidt-Wilcke et al. 2009).

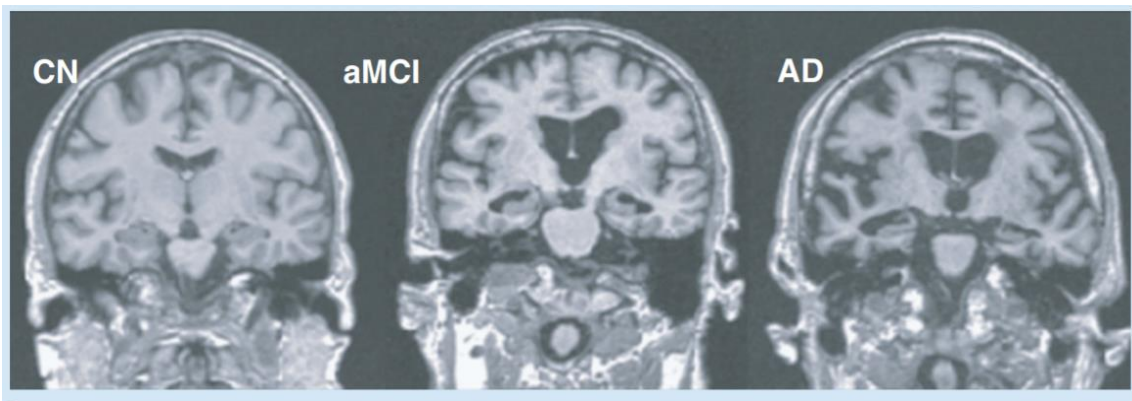


Immagine n.3 – MRI coronali di controllo sano (CN), aMCI (Mild cognitive impairment) e AD (Con permesso, Elizabeth G Kehoe et al. 2014).

Partendo dal concetto che l'attività sinaptica nel cervello si basa sul metabolismo del glucosio che è correlato alla perfusione cerebrale, i pazienti con AD sono stati studiati tramite PET con 18F-fluorodeossiglucosio (18F-FDG) e SPECT usando la diagnosi precoce di AD e diagnosi differenziale da altre cause di demenza. Un gran numero di studi PET e SPECT in pazienti con AD hanno documentato modelli specifici di ipometabolismo e ipoperfusione

nella corteccia cingolata posteriore e nel *precuneus* all'inizio delle fasi della malattia, seguite da riduzioni nella parte posteriore, relativamente alle cortecce temporo-parietali che sono bilaterali e spesso asimmetriche, mentre le cortecce frontali sono state segnalate per essere interessate in stadi avanzati (Valotassiou et al. 2015; Vitali P. et al. 2008; Mosconi L. et al. 2008). La sensibilità e specificità della SPECT perfusionale per la distinzione di AD da individui sani, rispetto a FDG-PET, sono state trovate in varie meta-analisi leggermente inferiore (80% e 85% contro 90 e 89%, rispettivamente), mentre entrambi i metodi avevano una specificità più elevata rispetto ai criteri clinici (specificità 70%) (McKhann et al 2011, Bloudek LM. Et al. 2011). Inoltre, la sensibilità e specificità del PET-FDG per la previsione della progressione di AD nei soggetti con MCI, sono stati trovati rispettivamente tra il 78 e l'89% e 74-85%, rispetto alla SPECT che era meno specifica (64%) ma relativamente ugualmente sensibile (76%); (Varvara Valotassiou et al. 2018).

2.7 Trattamento

2.7.1 Trattamento farmacologico

L'AD è un cimitero per i trials di costosi farmaci clinici. Ad esempio, è stato segnalato dal Chemistry World nel luglio 2014 che nel periodo tra il 2000 e il 2012, sono stati testati farmaci in 413 studi clinici, di questi solo uno è stato approvato per l'uso, che indica un tasso di fallimento del 99,6%. Quello approvato era la Memantina, un antagonista del recettore NMDA, che riduce l'eccitotossicità glutamatergica (Patrick L. et al. 2018).

La memantina è un antagonista parziale del recettore dell'N-metil-d-aspartato (NMDA) che si ritiene possa esercitare un effetto protettivo sui neuroni corticali e ippocampali limitando l'eccitazione glutamatergica dannosa al recettore NMDA. Gli studi randomizzati che confrontano la memantina con il placebo dimostrano generalmente benefici in termini di cognizione, stato globale e stato funzionale nelle persone con demenza da moderata a grave, sebbene i benefici siano piccoli e non coerentemente osservati in quelli con malattia meno grave. Dato il beneficio clinico, anche se piccolo, e la tollerabilità della memantina, risulta dunque una scelta ragionevole per l'uso.

D'altro canto, pazienti con AD, così come quelli con demenza vascolare e del corpo di Lewy, hanno una funzione colinergica cerebrale ridotta, implicata nella perdita delle funzioni

cognitive. Da queste osservazioni sono emersi farmaci inibitori della colinesterasi che legandosi in modo reversibile alla colinesterasi, l'enzima responsabile della degradazione dell'acetilcolina all'interno del vallo sinaptico, determinano un aumento della trasmissione colinergica tra i neuroni.

Esistono tre inibitori della colinesterasi comunemente prescritti: Donepezil, Galantamina e Rivastigmina. Studi randomizzati controllati hanno dimostrato alcune evidenze relative al beneficio apportato allo stato cognitivo e funzionale nelle persone con AD, sebbene questi benefici tendano ad avere una espressione clinica minore.

Complessivamente, i piccoli effetti benefici nei punteggi funzionali e/o cognitivi non si sono tradotti in benefici orientati al paziente, come la qualità della vita valutata dal paziente o l'istituzionalizzazione. Molti esperti nella cura della demenza usano inibitori della colinesterasi per migliorare temporaneamente le prestazioni cognitive e funzionali in pazienti con AD da lieve a moderata, ma mancano prove di benefici clinicamente significativi (Epperly T, et al. 2017).

La vitamina E (alfa tocoferolo) è stata ipotizzata come una molecola valida per esercitare un effetto protettivo sui neuroni corticali nei pazienti con demenza attraverso le sue proprietà antiossidanti. I dati provenienti da più trials controllati e randomizzati suggeriscono benefici in pazienti con demenza da lieve a moderata che hanno ricevuto 2.000 UI al giorno (Dysken MW. et al. 2014; Sano M. et al 2005).

2.7.2 Trattamento non farmacologico

Al momento non sono disponibili cure farmacologiche di sicuro successo per l'AD, quindi, l'ottimizzazione della qualità della vita rappresenta il miglior risultato possibile raggiungibile in tutte le sue fasi (Zucchella et al. 2015). La riabilitazione cognitiva e comportamentale rappresenta il principale approccio terapeutico a questo scopo, anche al fine di mitigare indirettamente il peso dell'angoscia dei *caregiver* e familiari (Raggi et al. 2015).

Primo tra tutti va citato l'esercizio fisico. Trial controllati randomizzati multipli hanno valutato programmi di esercizio strutturato tra pazienti residenti in comunità e istituzionalizzati con malattia di Alzheimer da lieve a grave. (Teri L. et al. 2015; Baker LD et al. 2010). Questi studi non hanno generalmente dimostrato alcun miglioramento della funzione cognitiva. Tuttavia, hanno mostrato benefici in termini di funzionalità fisica,

sintomi neuropsichiatrici come depressione e tassi di declino funzionale. Alla luce di queste evidenze si dovrebbe incoraggiare un esercizio fisico sicuro nei pazienti con AD (Raggi et al. 2017).

Relativamente alle tecniche di attivazione cognitiva si descrivono interventi incentrati su terapie di stimolazione cognitiva, allenamento cognitivo e riabilitazione cognitiva. L'allenamento cognitivo consiste nella pratica ripetuta per una specifica funzione cognitiva con l'uso di standardizzati compiti e con una serie di difficoltà. Sono possibili sia impostazioni computerizzate che non computerizzate per questo tipo di allenamento. La stimolazione cognitiva è un approccio non specifico con una serie di diverse attività e pone l'accento sull'interazione sociale. Ha origine sia dalla terapia di riorientamento della realtà (Taulbee e Folsom 1966; Folsom et al. 1967) che utilizza promemoria su informazioni quali giorno, ora, posizione, sia dalla terapia della reminiscenza (Lewis et al. 1974; Poulton et al. 1986) che coinvolge la discussione di esperienze passate con l'aiuto di fotografie, articoli per la casa, registrazioni musicali o altri oggetti familiari del passato. La riabilitazione cognitiva è un approccio specifico per una capacità compromessa riferendosi sia alla cognizione che alle attività della vita quotidiana (ADL). Questo approccio ha dimostrato di essere più efficace per le persone che hanno subito un ictus o una lesione cerebrale traumatica (Cicerone et al. 2005) rispetto ai pazienti con AD, risulta però un campo con prove ancora insufficienti. La riabilitazione cognitiva mira a migliorare le strategie che coinvolgono la memoria, il sequenziamento delle attività, gli elenchi e alcune altre abilità (Burke et al. 1991).

3. La demenza semantica

La demenza semantica (SD) o afasia primaria progressiva variante semantica (svPPA) è una patologia neurodegenerativa, definita a partire dagli anni '70, che colpisce prevalentemente il network semantico ed il linguaggio ed appartiene allo spettro delle degenerazioni lobar fronto-temporali (FTLD), di cui fanno parte anche la variante comportamentale della demenza fronto-temporale (bvFTD) e l'afasia progressiva non fluente (naPPA). Un terzo tipo di variante fluente con frasi sintatticamente semplici, ma con pause frequenti per la ricerca di parole è stata descritta da Gorno-Tempini et al. definendola afasia primaria progressiva logopenica (lvPPA).

La FTLD è la seconda demenza più comune nelle persone di età inferiore ai 65 anni, ed è ritenuta meno frequente della malattia di Alzheimer (AD). Tra il 20% ed il 25% dei pazienti con diagnosi di FTLD hanno una svPPA (Johnson JK et al. 2005). Relativamente all'epidemiologia, la principale età di diagnosi è tra 64 e 67 anni, un con una media di sopravvivenza dall'esordio dei sintomi di 10.6-12.8 anni, che è più lunga rispetto ad altre forme di FTLD (Hodges et al. 2010; Coyle-Gilchrist et al. 2016). La SD tra i sottotipi di FTLD è la meno probabile che abbia una familiarità che si verifica in circa il 2%-7% dei casi (Goldman et al. 2005; Hodges et al. 2010). Si può dire quindi che la SD sia tipicamente sporadica, ma per quei pochi pazienti analizzati con storia familiare positiva sono state descritte mutazione al gene della pro-granulina (GRN) o l'espansione dell'open reading frame 72 del cromosoma 9 (C9ORF72) (Cerami C. et al 2013; Le Ber I, 2013).

3.1 Fisiopatologia

Come nella maggior parte delle patologie neurodegenerative tutt'oggi non esiste una chiara definizione patogenetica. Attualmente alcuni studi si sono focalizzati sul ruolo fisiopatologico della proteina TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) che può essere ritrovata sia nelle FTLD che nella sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Infatti, nelle FTLD è possibile riscontrare la presenza di aggregati citoplasmatici della TDP-43 ubiquitinata, fosforilata e troncata. Normalmente la TDP-43 è una proteina della lunghezza di 414 amminoacidi è regolata in importanti funzioni cellulari come l'attività di *splicing* e attività trascrizionali. In condizioni fisiologiche la TDP-43 è prevalentemente una proteina nucleare

ma in molti casi nella ALS e nella FTLD si trova traslocata nel citoplasma dove cambia e forma degli aggregati, ma come questo possa accadere non è ancora chiaro. In funzione delle differenti inclusioni citoplasmatiche sono state definite quattro varianti differenti di FTLD-TDP: il sottotipo A è caratterizzato da inclusioni citoplasmatiche nucleari presenti in quantità da modesta a numerosa e corti neuriti distrofici prevalentemente negli strati corticali II e III. Il Sottotipo B è caratterizzato da inclusioni citoplasmatiche nucleari presenti in quantità da modesta a numerosa e corti neuriti distrofici in tutti gli strati corticali. Il sottotipo C è caratterizzato da lunghi neuriti distrofici prevalentemente negli strati corticali superiori e con rare inclusioni citoplasmatiche nucleari. Mentre il sottotipo D caratterizzato da numerose inclusioni intranucleari neuronali lentiformi e neuriti distrofici in tutti gli strati corticali.

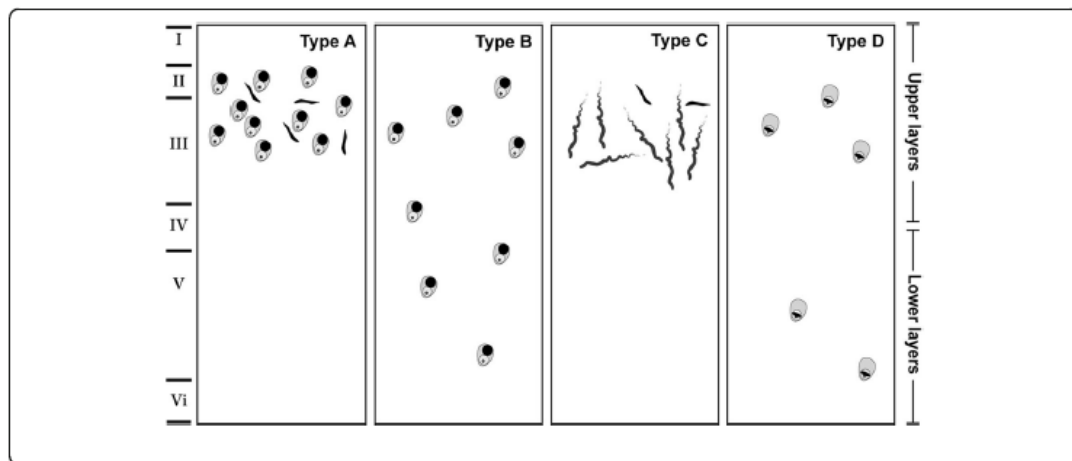


Immagine n.4 – Illustrazione dei sottotipi di FTLD-TDP (Con permesso, Tan et al. 2013)

Il sottotipo A è generalmente correlato clinicamente alla bv-FTD mentre il tipo B è associato alla sclerosi laterale amiotrofica (ALS) oppure alla FTD-ALS. Analisi di neuroimaging dei sottotipi TDP tipo C sono associati ad atrofia del lobo temporale anteriore, ma questo probabilmente riflette l'alta rappresentazione della SD in questi pazienti. (Landin-Romero et al. 2016)

In sintesi, le emergenti ricerche clinico patologiche dimostrano che nella maggior parte dei casi, la TDP43 tipo C è il più comune sottotipo patologico, rendendo la SD una delle più omogenee sindromi fronto-temporali. (Landin-Romero et al 2016).

Alcune recenti ricerche hanno tentato di identificare sottotipi patologici di FTLD attraverso biomarcatori nel liquido cerebrospinale (CSF). E' stato notato un aumento della catena

leggera del neurofilamento (NfL) nel CSF associato pazienti con malattie neurodegenerative, in particolare con probabile patologia TDP43. Difatti altri studi sono andati a indagare la presenza della NfL nelle FTLT ed in particolare nello studio di Meeter et al. 2018 è stato dimostrato che il livello di NfL è stato alto in tutte le diagnosi ed eccetto della lvPPA, ugualmente elevato nella bvPPA, SA, naPPA, inoltre presente ed elevata nelle sindromi corticobasali e nelle paralisi sopranucleari progressive. In particolare, gli incrementi della proteina NfL nel CSF sono stati riportati in pazienti con SD. Questo indica che i livelli di NfL potrebbero rappresentare un marker promettente per rintracciare le patologie TFP correlate.

Seppur la FTLT-TDP è molto rappresentata non è l'unica presentazione con aggregati citoplasmatici, infatti, se la FTLT-TDP raggiunge circa il 50% dei casi, la FTLT-tau raggiunge il 45%. Quest'ultima è caratterizzata da una iperfosforilazione di aggregati di tau, che formano grovigli che si raccolgono nei corpi dei neuroni, nella glia e nei neuriti. Diverse mutazioni del gene MAPT riducono l'affinità per i microtubuli ed incrementano l'aggregazione e possono determinare la FTLT-tau. La proteina tau iperfosforilata è un segno di numerosi disturbi neurodegenerativi tra cui AD, la paralisi sopranucleare progressiva (PSP), la degenerazione corticobasale (CBD) ed anche la FTLT. La formazione di aggregati tossici di tau promuove la neurodegenerazione. Si pensa che nella formazione della tau iperfosforita siano implicate le chinasi TTBK1 e TTBK2, le quali sono anche implicate in un certo numero di patologie neurodegenerative tra cui la AD. L'identificazione della TTBK1 e TTBK2, sia di tau e TDP-43 chinasi indica un possibile meccanismo di iniziazione della proteinopatia TDP-43 e tautopatia presenti nella FTLT. Questo supportato dal fatto che entrambe si presentano patologicamente fosforilate, sia TDP43 che tau nella maggior parte dei casi di FTLT. (Taylor et al. 2018)

3.2 Manifestazioni cliniche

La caratteristica clinica più saliente nei pazienti con SD risulta essere un disturbo del linguaggio caratterizzato da un eloquio fluente, grammaticalmente corretto, con numerose anomalie e parafrasi semantiche (Romero R et al. 2016).

Questo si pone in netto contrasto con i pazienti affetti da nfPPA, difatti presentano un linguaggio ben strutturato, ben articolato che è implacabile, ma privo di sostanza. Questo di solito inizia con difficoltà nel trovare le parole (in particolare i nomi) a volte descritte come “perdita di memoria” e con l’incapacità di esprimere i pensieri con precisione. I messaggi verbali diventano progressivamente più circostanziali e vuoti di contenuto. Il vocabolario usato di frequente come “bassotto” o “coccinella” è sostituito con parole più generiche come “animale” o “cosa”. L’annullamento della sfumatura verbale può essere precedente alla diagnosi di molti anni. La vera natura è rilevata (quasi patognomonico per svPPA) chiedendo il significato di parole precedentemente familiari (“cosa sono i broccoli?”): questo non dimostra semplicemente un problema nella memoria, ma l’erosione del vocabolario stesso. La svPPA può essere definita tramite il riscontro di un disordine paradigmatico della memoria semantica, il sistema cognitivo che immagazzina (piuttosto che l’autobiografico di eventi, “episodico”) oggetti e concetti e ci consente di attribuire significato al mondo in generale. Il linguaggio deficitario nella svPPA è associato alla perdita di significato degli oggetti e delle persone. Mentre il deficit linguistico si manifesta alla presentazione più avanti nel corso della patologia, alla fine si deteriorano diversi canali sensoriali. Più raramente i pazienti presentano l’incapacità di riconoscere gli oggetti (agnosia visiva) o persone familiari (prosopagnosia). Tuttavia, una attenta analisi rileva gravi anomalie. L’anomia è una caratteristica comune di numerose afasie, è importante distinguere quei casi in cui questo segue la perdita del dizionario (deterioramento semantico puro) da uno scenario più frequente in cui il recupero delle parole tramite la memoria è principalmente influenzato. La comprensione alterata di singole parole nella svPPA può essere dimostrata chiedendo al paziente di descrivere un elemento nominato dall’esaminatore o di sceglierlo da una scena. Vedi immagine n.5 (Marshall et al. 2018).



Immagine n. 5 – Esempio di una immagine che può essere usata per elicitarne un colloquio. La scena può essere usata per valutare la denominazione e anche per sondare aspetti della comprensione del linguaggio (usando domande come “dov’è il castello di sabbia?” e relazioni grammaticali (Con permesso, EK Warrington; Marshal et al 2018).

I pazienti affetti da svPPA perdono più facilmente parole più specifiche e meno familiari (a bassa frequenza) rispetto a parole più familiari e tipiche. Si possono notare quindi dei fallimenti di riconoscimento accompagnati da errori di “eccessiva generalizzazione” e gli errori sono altamente coerenti nel tempo, quindi una volta persi sono irrecuperabili. (Marshal et al. 2018).

Inoltre possono verificarsi cambiamenti comportamentali come perdita di empatia e compulsioni. La dislessia superficiale e la disgrafia sono caratteristiche della SD e si riferiscono ad una menomazione nella lettura e nella scrittura di parole con “irregolare” o atipica relazione tra ortografia e pronuncia (Gorno-Temperini et al. 2011).

Seppur la memoria semantica è caratteristicamente persa è altrettanto caratteristico l’integrità della memoria episodica. Molto pazienti con SD si lamentano dei disturbi della memoria, ma questo non riflette una vera amnesia (Hodges et al. 2007). Un vasto corpus di ricerche dimostra la straordinaria conservazione di memoria episodica, in particolare quando vengono impiegate attività non verbali. Clinicamente e aneddoticamente questi pazienti dimostrano una relativa conservazione della memoria episodica quotidiana, mostrano una

capacità intatta di codificare e recuperare il “cosa”, “dove” e “quando” di eventi recenti (Hodges et al. 2007).

3.3 Criteri diagnostici

I più recenti criteri diagnostici per questa patologia sono stati pubblicati nel 2011 da Gorno-Tempini et al. nei quali viene descritta all'interno famiglia delle afasie primarie progressive (PPA). Vengono enunciati 3 criteri di inclusione e 4 di esclusione (tabella 1). (Gorno-Temperini et al. 2011)

Tabella 1 – Criteri di inclusione ed esclusione per la diagnosi di svPPA
Criteri di inclusione 1-3 (devono essere tutti presenti)
La caratteristica clinica più preminente deve essere un disturbo del linguaggio.
I disturbi sono la causa principale della riduzione dell'autonomia nelle attività quotidiane.
L'afasia deve essere il maggior disturbo al momento della diagnosi e nella fase iniziale di malattia.
Criteri di esclusione 1-4 (devono essere tutti assenti)
I disturbi possono essere meglio spiegati da un altro disturbo neurodegenerativo o da altra condizione medica.
I disturbi possono essere meglio spiegati da una diagnosi psichiatrica.
I disturbi all'esordio sono principalmente a carico della memoria episodica o sono presenti disturbi visuoperceptivi.
All'esordio sono presenti prominenti disturbi comportamentali.

Vengono definiti degli esami di imaging supportivi la diagnosi clinica (tabella2) e patologia definita (tabella 3) (Gorno-Temperini et al. 2011).

Tabella 2 – Imaging supportivo per la svPPA
Entrambi dei seguenti criteri devono essere presenti:
Predominante atrofia del lobo temporale anteriore.
Predominante ipoperfusione o ipometabolismo temporale anteriore alla SPECT o PET.

Tabella 3 – SvPPA con patologia definita
Diagnosi clinica e criterio 2 o 3 presente
Diagnosi clinica di svPPA.
Evidenza istopatologia di patologia neurodegenerativa (es. FTLTDP, AD, altre...).
Presenza di una conosciuta mutazione patogenetica.

3.4 Neuroimaging

La demenza frontotemporale è caratterizzata da atrofia frontale o temporale predominante, e l'atrofia nella regione frontoinsulare è particolarmente indicativa di demenza frontotemporale. Allo stesso modo la FDG-PET, la risonanza magnetica funzionale e la TC a emissione di singolo fotone mostrano ipoperfusione e ipometabolismo in queste regioni. Le ricerche sulla PET sono molto attive, non solo per la specificità che consente di differenziare la demenza frontotemporale dalla malattia di Alzheimer, ma anche a causa della sua potenziale ulteriore differenziazione tra le diverse sindromi di degenerazione del lobo frontotemporale.

L'imaging con tracciante amiloide può distinguere la FTLTDP dalla AD perché la deposizione di amiloide non è una caratteristica neuropatologia della FTLTDP; le linee guida raccomandano l'uso dell'imaging nei pazienti di età inferiore ai 65 anni con persistente deterioramento cognitivo lieve inspiegabile o progressivo o demenza atipica o presentazione mista. L'imaging con tensore di diffusione può mostrare una degenerazione diffusa della sostanza

bianca nella FTLD superiore a quella osservata nella AD, infatti è stata notata una significativa atrofia del fascicolo uncinato sinistro, del fascicolo longitudinale inferiore di sinistra e del paraippocampo di sinistra (Agosta et al. 2010; Zhang et al. 2011).

Generalmente si può dire che i criteri di imaging includono cambiamenti di struttura, metabolismo o perfusione nella parte anteriore (ventrale o laterale) del lobo temporale per la SD, nelle regioni fronto-insulari posteriori (giro frontale inferiore, insula, area premotora e aree motorie supplementari) per la naPPA e in aree perisilviane posteriori o parietali posteriori per la lvPPA.

Nella metanalisi di S. Bisenius et al. del 2015 viene descritto come in 16 studi di MRI relativamente alla SD, è stata evidenziata una atrofia bilaterale nel giro temporale superiore, medio e inferiore, del giro fusiforme e nell'ippocampo, nel giro paraippocampale e nell'amigdala. Mentre nella metanalisi di sette studi di FDG-PET è stato trovato un consistente ipometabolismo bilaterale nel giro temporale anteriore e inferiore nel giro fusiforme di sinistra, nel giro cingolato posteriore, corpo calloso e nel talamo mediale sinistro.

In un interessante studio di Keliang Chen et al. del 2018, sono stati confrontati pazienti con SD rispettivamente con interessamento destro e sinistro tramite una correlazione di test neuropsicologici e valutazione imaging tramite MRI. Dall'analisi è emerso che i due gruppi sono comparabili per capacità cognitive semantiche, episodiche e generali ed una atrofia comune nei lobi frontali bilaterali. Pazienti con SD del lato sinistro presentavano maggiori deficit di denominazione e lettura e maggiore atrofia del lobo temporale sinistro con deficit semantico relativo al giro fusiforme sinistro. Al contrario quelli con interessamento destro hanno mostrato un deficit semantico correlato al giro fusiforme bilaterale e al lobo temporale di sinistra. Entrambi i gruppi comunque hanno mostrato una diffusa atrofia frontale, orbitale e temporale che riflette la SD come variante della FTLD. Confrontati tra di loro i due sottogruppi comunque hanno mostrato maggiore atrofia nel loro lato predominante, ma quelli del lato destro mostravano un'atrofia maggiore e più ampia del lato sinistro.

Tramite fMRI, i pazienti con SD hanno mostrato carenza di attivazione nelle regioni temporali superiori durante la lettura (Wilson et al. 2009), mentre altri mostrano un'attivazione normale (Agosta et al. 2010). Anche un'alterazione dell'attivazione si è manifestata su una varietà di compiti, tra cui elaborazione del suono, memoria autobiografica

e lettura (Wilson et al. 2009; Maguire et al 2010; Goll et al. 2012). Gli studi con tecniche fMRI hanno inoltre dimostrato ridotta connettività funzionale del lobo temporale anteriore sinistro (Agosta et al. 2014) e ridotta connettività dei circuiti frontolimbici (Farb et al. 2013). E' stata osservata una ridotta connettività funzionale laterale nelle regioni inferiori e ventrali del lobo temporale, nonché nelle corteccie bilaterali occipitale e frontale, anche nell'amigdala sinistra, l'ippocampo sinistro ed il caudato sinistro nei pazienti con SD (Agosta et al 2014).

3.5 Trattamento

Mentre il trattamento farmacologico e non farmacologico dei sintomi della demenza più comune, vale a dire la AD, sono molto bene descritti e ci sono strategie nazionali raccomandate, il trattamento farmacologico della demenza fronto-temporale, in particolare della SD è solo marginalmente discusso. Comparando il trattamento dell'AD e della SD vediamo delle chiare differenze. Mentre l'utilizzo di acetil-colinesterasi è un cardine della terapia della AD, questi non sono adatti per il trattamento della SD perché in diversi casi provocano un aumento dell'agitazione. Inoltre, i risultati degli studi di ricerca di Kishi et al. 2015 indicano che l'unico farmaco sperimentato nella SD è la memantina, tuttavia questi risultati non sono soddisfacenti. La sua somministrazione viene definita una indicazione off-label. Boxer et al. nel loro studio del 2009 hanno raffigurato un gruppo di 43 pazienti con FTD (di cui 13 pazienti con SD). Hanno esaminato l'effetto di una somministrazione di 26 settimane di memantina. I risultati hanno mostrato che il trattamento con memantina non ha alcun effetto su un singolo risultato della ricerca. Nessuno altro studio pubblicato (Diehl-Schmid et al 2008, Chow et al. 2011) ha dimostrato un effetto chiaramente positivo della memantina nel trattamento della SD. Naturalmente va sottolineato che i limiti principali di questi studi erano il piccolo campione di soggetti, la mancanza di un gruppo controllo trattato con placebo e la non cecità dello studio. Pertanto, tutti questi studi mostrano che un possibile trattamento con memantina potrebbe non essere giustificato.

Inoltre, Chow e Mendez nel loro studio del 2002 affermano che è possibile osservare in pazienti con SD un aumento del numero di sintomi neuropsichiatrici come comportamenti ossessivo-compulsivi (33%), depressione (44%), ansia (22%) e agitazione (11%), i quali necessitano del loro corrispettivo trattamento farmacologico.

Sintomi	Trattamento e rispettivo dosaggio
Ossessivo-compulsivi	Paroxetina (40mg 2x/die)
Depressione e ansia	Fluoxetina (20 mg/die)
	Sertralina (150 mg/die)
	Paroxetina (40mg 2x/die)
	Mirtazapina (30mg/die)
	Bupropione (150mg 2x/die)
	Buspirone (10mg 3x/die)
Agitazione	Risperidone (1mg 2x/die)
	Quetiapina (250 mg)
	Acido valproico (625 mg 2xdie)
	Lorazepam (1mg 2x/die)

Tabella 4 – Sintomi e trattamento della SD (Klimova et al. 2016).

Per il trattamento non farmacologico ci sono alcune strategie per massimizzare le capacità del paziente e mantengono la sua capacità cognitiva, nonché questi approcci non farmacologici sono relativamente meno costosi e hanno meno o alcun effetto collaterale. I più promettenti ed efficienti sembrano esercizi fisici come la camminata veloce, l'aerobica o la danza, allenamento cognitivo e regime dietetico costituito da alimenti medici multi-nutrienti e dieta mediterranea. Tuttavia studi di ricerca, (Heyn et al. 2004; Teri et al. 2008) mostrano che queste attività fisiche devono essere eseguite intensivamente e frequentemente al fine di ritardare efficacemente il declino cognitivo o migliorare le competenze cognitive (Klimova et al.2016).

4 I test neuropsicologici nelle demenze

4.1 La valutazione iniziale e la diagnosi di demenza

La diagnosi di demenza può essere difficile a causa della sua insidiosa insorgenza, possono presentarsi dei sintomi che ricordano la perdita di memoria che caratterizzano un “invecchiamento normale” e una varietà di altri sintomi di presentazione come avere difficoltà a trovare le parole o a prendere le decisioni. Comunque, la capacità di un individuo di adattare, compensare o persino negare i suoi sintomi nelle prime dovrebbe essere presa in considerazione. Anche la famiglia dell'individuo potrebbe aver notato difficoltà nella comunicazione e cambiamenti di personalità ed umore, quindi, anche la preoccupazione della famiglia è di particolare importanza. Inoltre, risulta fondamentale eseguire una diagnosi del sottotipo di demenza, considerate le differenti gestioni delle stesse e per decorso e prognosi (Robinson L. et al. 2015).

La valutazione iniziale e la diagnosi di demenza dovrebbero includere almeno i seguenti 4 elementi: 1) storia clinica approfondita, 2) un esame neurologico con enfasi sullo stato mentale, 3) esami di laboratorio selettivi con valutazione metabolica (es. esami ematochimici di base, pannello di funzionalità tiroidea, vitamina b12, vitamina D.), 4) una valutazione con neuroimaging con risonanza magnetica (MRI) preferibile alla tomografia computerizzata (TC) quando possibile. Inoltre, in alcuni pazienti risulta necessaria la ricerca di studi sierologici come lo studio di VES, ANA, screening per infezione da *Treponema Pallidum*, ricerca di anticorpi per virus dell'immunodeficienza umana, screening per intossicazione da metalli pesanti ed alti. (Gale et. Al. 2018).

La depressione e in particolare la depressione mascherata è la più probabile diagnosi differenziale e dovrebbe essere sempre considerata ed indagata; tuttavia, possono sia coesistere, sia la depressione può precedere la demenza. Se sospettata, può essere indicato un trattamento con antidepressivi, generalmente vengono prescritti inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e rivalutazione delle capacità cognitive e funzionali a distanza di 6-8 settimane (Robinson L. et al. 2015).

L'enfasi del colloquio clinico dovrebbe essere posto sulla determinazione della velocità di insorgenza dei sintomi e progressione dei sintomi. Ad esempio la malattia di Creutzfeldt-Jakob ha una rapida progressione da settimane a mesi mentre patologie come la DA e le

FTLD hanno delle progressioni più graduali negli anni. Un esame dettagliato dello stato mentale dovrebbe valutare molteplici domini della funzione mentale, tra cui attenzione di base, memoria, capacità linguistica, capacità visuospatiali, funzione esecutiva e attitudine socio-comportamentale. Il Mini-Mental Status Examination (MMSE) rimane uno strumento utile per lo screening e la valutazione della gravità della demenza, sebbene può essere meno informativo in alcune popolazioni, come gli anziani ad alto funzionamento o quelli con bassa scolarità. Altri test, come il Montreal cognitive assessment (MoCA) offrono una valutazione più ampia dei domini cognitivi e può essere più sensibile dell'MMSE per la diagnosi precoce di patologia neurodegenerativa. Ulteriori test come la valutazione neuropsicologica, possono essere utili nei casi dove i test di screening o l'impressione clinica sono equivoci (Gale et. Al. 2018).

4.2 Il ruolo dei test neuropsicologici

Una valutazione neuropsicologica comprende una serie di compiti diversi, progettati per sondare specifici aspetti della cognizione. Sei domini indipendenti, ma sovrapposti, sono delineati nella quinta edizione di il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-V): attenzione complessa, apprendimento e memoria percettiva, visuospatial, visuocostruttiva, linguaggio, funzione esecutiva e cognizione sociale. Ogni dominio può essere ulteriormente suddiviso in sottodomini specifici. Le funzioni cognitive hanno più o meno precisi substrati biologici, anche se prove da lesione focale e studi di neuroimaging lo hanno dimostrato, la maggior parte coinvolge reti neurali distribuite e varie regioni cerebrali. Sebbene si possa sospettare una disfunzione cognitiva dopo un'attenta valutazione clinica, i test neuropsicologici quantificano la misura e gravità del cambiamento. Inoltre, i quadri dei deficit cognitivi possono evolversi nel tempo, sollecitando una rivalutazione della diagnosi sindromica dei pazienti.

Sono stati fatti diversi tentativi per armonizzare e uniformare la valutazione cognitiva nelle demenze. Il consorzio atto ad istituire un registro per la malattia di Alzheimer (CERAD) è stato creato nel 1986 dal National Institute of Aging (NIA) per standardizzare le procedure per la valutazione e la diagnosi dei pazienti con malattia di Alzheimer (AD). La batteria neuropsicologica proposta dal CERAD comprende test per la fluidità verbale e denominazione, MMSE, richiamo dell'elenco di parole e riconoscimento, prassi costruttiva

e richiamo di prassi costruttiva. Il test di richiamo dell'elenco di parole, in particolare, è risultato essere il migliore nel distinguere tra pazienti con AD e controlli sani. La task force delle società ha effettuato un sondaggio sui test neuropsicologici utilizzati per rilevare la demenza in 25 paesi, con l'obiettivo di armonizzare i loro utilizzo. Il sondaggio ha identificato 213 strumenti diversi, sottolineando che non tutti erano convalidati in ogni paese. In particolare, 18-21 paesi hanno segnalato l'utilizzo di test della memoria verbale, ma solo i test utilizzati in 11-14 di questi paesi erano stati convalidati. Questi risultati hanno messo in luce il problema critico della solidità degli strumenti utilizzati nella pratica clinica e loro affidabilità. Ha inoltre sottolineato la difficoltà di selezionare quali dovrebbero essere i test utilizzati per la valutazione e la diagnosi di demenza, a causa delle differenze nel contesto culturale, nella pratica clinica e di ricerca e nelle politiche sanitarie.

Questo tipo di test è attualmente promosso da alcuni programmi internazionali per ottimizzare lo screening cognitivo nelle cure primarie, dove la prevalenza di casi non diagnosticati sono alti. Tuttavia, solo unità di riferimento di secondo livello / terzo livello, dovrebbero utilizzare questo tipo di test come parte dell'esame clinico e nel monitoraggio nel tempo di pazienti già diagnosticati, piuttosto che adottarli come strumenti diagnostici, considerando i loro limiti intrinseci (Burrell et al. 2015).

Dunque, come molti altri strumenti clinici, una valutazione dettagliata neuropsicologica può svolgere un ruolo centrale nella diagnosi e nella classificazione dei deficit cognitivi nelle demenze. È inoltre importante capire come viene definita la prestazione "normale" nei test cognitivi, e se questo è relativo a una stima della funzione premorbosa, oppure ad un insieme di caratteristiche della popolazione. Il modello dei deficit può essere utile nella definizione di fenotipi clinici, che a volte può prevedere con precisione la patologia molecolare sottostante.

Infine, non bisogna mai scordarsi che i test neuropsicologici consentono l'identificazione di deficit cognitivi e questo riconoscimento è fondamentale per la gestione dei pazienti ma l'identificazione dei deficit cognitivi non deve essere confusa con la diagnosi di demenza. L'utilizzo di questi test non corrisponde all'esecuzione di una procedura diagnostica. Uno sconsiderato ed un eccessivo affidamento ai test può portare ad una sovra o sotto diagnosi di demenza. Per questo servono buoni studi su brevi test cognitivi che seguano il normale percorso del paziente (Brown, 2014).

5 Riconoscimento dei suoni ambientali nelle demenze

5.1 Il sistema uditivo centrale nelle demenze degenerative

Poiché le malattie neurodegenerative colpiscono principalmente il sistema nervoso centrale, una fetta di ricerche si è concentrata sul sistema uditivo centrale. Si ritiene che le modifiche di quest'ultimo si verifichino a seguito delle malattie neurodegenerative, oltre a cambiamenti legati all'età.

Studi istopatologici e morfometrici hanno riscontrato una serie di cambiamenti neuropatologici nel sistema uditivo centrale in diverse malattie neurodegenerative; ampiamente per quanto riguarda l'AD. Perdita di neuroni, placche neuritiche e grovigli neurofibrillari, le classiche lesioni neuropatologiche dell'AD sono state identificate nel sistema uditivo centrale e dei nuclei del mesencefalo, incluso il nucleo olivare, il collicolo inferiore e il corpo del genicolato mediale (Ohm and Braak 1989; Dugger et al. 2011). Inoltre, placche e grovigli sono comuni anche nella corteccia di associazione uditiva e uditiva primaria nelle persone con AD (Sinha et al. 1993; Chance et al. 2011). Gli studi neuropatologici del sistema uditivo centrale sono meno comuni nelle demenze non-AD. Alcuni studi suggeriscono che sia presente un accumulo di tau nei nuclei del tronco encefalico uditivo in persone con paralisi sopranucleare progressiva (Dugger et al., 2011) e grave perdita neuronale nella corteccia uditiva di persone con FTLD e afasia primaria progressiva (Baloyannis et al. 2011). Si ritiene che questi cambiamenti neuropatologici del sistema uditivo centrale siano correlati all'elaborazione dei suoni.

Gli studi delle lesioni focali indicano una chiara dissociazione tra le percezioni di diversi tipi di suoni e danno suggerimenti sulla distribuzione anatomica di queste abilità. Lo studio della agnosia uditiva suggerisce che i processi del suono non è mediato da una architettura generale ma da regioni sub-corticali specializzate (Thierry et al. 2013). La letteratura sulla comprensione verbale enfatizza l'importanza delle zone temporali posteriori di sinistra (Kreisler et al. 2000). Mentre, la percezione della musica necessita di una corteccia uditiva intatta e del giro temporale supero-posteriore dell'emisfero di destra (Zatorre 1988; Griffiths et al. 2001; Patterson et al. 2002; Gutschalk et al. 2004). Per le lesioni che comportano una agnosia per i suoni ambientali non esistono evidenze particolari (Lin et al. 2016).

I primi studi negli anni '80 hanno utilizzato test di ascolto dicotico (presentazione simultanea di diversi segnali acustici all'orecchio destro e sinistro) e altri compiti percettivi uditivi di base per studiare la funzione uditiva centrale nelle persone con AD. Ad esempio, Grimes et al. nel 1985 hanno scoperto che l'81% dei pazienti con AD aveva punteggi anormali nelle attività di ascolto. I punteggi di ascolto dicotico erano correlati alle prestazioni dei test cognitivi, volume dei lobi temporali all'imaging tomografico computerizzato e metabolismo del lobo temporale sinistro usando l'imaging tomografico ad emissione di positroni. I punteggi più bassi nelle attività di ascolto dicotico erano correlati con punteggi cognitivi più bassi, volume del cervello inferiore e metabolismo inferiore nel lobo temporale sinistro. Altri primi studi che utilizzano metodi di ascolto dicotico hanno anche documentato alterazioni dell'elaborazione uditiva in pazienti con AD (Grady et al 1989; Mohr et al 1990).

Anche le persone con MCI possono avere menomazioni della funzione uditiva centrale. Ad esempio, Gates e colleghi nel 2008 hanno esaminato l'elaborazione uditiva centrale in una grande coorte di anziani che presentavano una lieve alterazione della memoria (ma non demenza). Gli autori hanno scoperto che le persone con lieve compromissione della memoria hanno ottenuto risultati peggiori rispetto ai controlli abbinati ma migliori dei pazienti con demenza, anche dopo aver controllato l'età, la soglia uditiva e i punteggi di riconoscimento delle parole. Tuttavia, le diagnosi sottostanti dei partecipanti dementi non sono state riportate. Un altro studio ha anche scoperto che le persone con MCI avevano una compromissione in un compito di ascolto dicotico che era intermedio tra adulti sani e pazienti con AD (Idrizbegovic et al. 2011), suggerendo ancora una volta che i deficit nell'elaborazione uditiva centrale si verificano prima dell'inizio della demenza e peggiorano dopo l'insorgenza dei sintomi della demenza. (Julene K Johnson and Maggie L. Chow 2015).

5.2 Lo stato dell'arte

L'agnosia uditiva può essere definita come un deficit di riconoscimento dei suoni non verbali e dei rumori. In letteratura esistono numerosi studi che hanno messo in evidenza le correlazioni tra questa sintomatologia e pazienti aventi lesioni cerebrali focali, ma molto spesso questi studi sono relativi a singoli casi.

Al contrario, lo stato dell'arte della letteratura sul riconoscimento dei suoni ambientali nell'ambito delle demenze non è ancora un argomento florido. Sono pochi gli studi eseguiti al momento.

Uno dei primi studi che è andato ad indagare se potesse esistere una relazione sottostante è quello di Steven Z. et al del 1989. Nell'analisi vengono confrontati due gruppi, il primo costituito da 18 pazienti con DA, tra questi, 8 erano caratterizzati da una afasia fluente. Il secondo, un gruppo controllo di persone, vennero inoltre esclusi dallo studio soggetti con ipoacusia, una condizione imprescindibile. Ai due gruppi viene chiesto di riconoscere dei suoni tramite delle immagini, attraverso stimoli *match* suono-figura. L'analisi quantitativa dimostra una chiara differenza di riconoscimento tra i controlli sani ed i pazienti con SD. L'analisi qualitativa mostra che i pazienti non afasici con AD (n = 10) fanno prevalentemente errori acustici (92%), gli errori semantici sono rari (8%). D'altra parte, pazienti con afasia (n = 8) fanno errori semantici più frequenti (55%), seguiti da errori acustici (40%), mentre gli errori non correlati sono insoliti (5%). Il presente studio oltre a dimostrare la correlazione tra AD e agnosia uditiva dà un'ulteriore prova alla precedente teoria di Vignolo che propone che potessero esistere due differenti tipi di agnosia per suoni uditivi: un tipo semantico-associativo, determinato specificatamente a danno dell'emisfero sinistro ed un tipo percettivo-discriminativo associato prevalentemente a lesioni dell'emisfero destro.

Altro studio non recentissimo, di Francis Eustache et al. del 1995, analizza i risultati tra un gruppo di 15 pazienti con probabile AD e 18 controlli sani sottoposti a stimoli verbali e non verbali. I risultati mostrano un significativo deficit di riconoscimento dei suoni ambientali per il gruppo con probabile AD ed i controlli sani.

Lo studio di Goll Jc, et al. del 2010 può essere considerato la prima analisi sistematica sulla cognizione uditiva non verbale nelle afasie progressive, il quale dimostra profili distinti di disfunzione uditiva nell'afasia progressiva non fluente e nella demenza semantica. Nello studio vengono divisi tre gruppi: un gruppo di 12 pazienti con afasia non fluente (naPPA), un gruppo di 8 pazienti con demenza semantica (SD) e un gruppo controllo composto da 12 pazienti. Oltre una valutazione neuropsicologica dettagliata ai gruppi vengono sottoposti dei suoni ambientali e relative immagini. In particolare, i rumori ambientali sono scelti e disposti per costituire 32 coppie di suoni presentati in sequenza e lo stesso viene fatto per le immagini, 32 parti di oggetti visivi, scelte in modo tale che ciascuna parte di un oggetto sia facilmente

riconoscibile. Da queste vengono costruite 16 coppie uguali e 16 coppie diverse. Per l'identificazione dei suoni e delle immagini viene chiesto al paziente: "i suoni sono emessi dalla stessa cosa o da cose diverse?" Ad ogni coppia è stato chiesto al soggetto: "le immagini fanno parte della stessa cosa o di cose diverse?" I risultati evidenziano che per il test semantico uditivo il gruppo con naPPA e il gruppo con SD sono comparativamente compromessi rispetto ai controlli sani. Le prestazioni del gruppo naPPA non differiscono significativamente dal gruppo di demenza semantica. Entrambi i gruppi sono compromessi relativamente al test semantico visivo rispetto al controllo; comunque il gruppo di SD dimostra di essere significativamente peggiore del gruppo naPPA.

Allo stesso modo, uno studio di Philip D. et al del 2013 indaga il riconoscimento dei suoni ambientali nelle demenze. In particolare, vengono confrontati un paziente con di 67 anni con naPPA, un paziente di 71 anni con SD e un gruppo controllo di venti pazienti di età media di 66 anni (da 57 a 71 anni). Ai suddetti vengono somministrati 30 suoni ambientali di vita quotidiana, di cui 10 meccanici e 20 naturali e viene chiesto di nominare o fornire altre informazioni semantiche rilevanti come la descrizione della fonte sonora in cui la vera identità potenzialmente poteva non essere unica (per esempio, alcuni suoni meccanici come il suono di una macchina e di una lavatrice). I risultati rivelano che i controlli sani fanno errori principalmente riguardo i suoni meccanici, il paziente con naPPA dimostra un deficit severo di riconoscimento dei suoni ambientali, mentre il paziente con SD dimostra un deficit presente ma meno severo del paziente con naPPA.

Nello studio di Hannah L. et al del 2015 vengono presi in esame 4 gruppi di pazienti, 9 partecipanti con SD, 7 pazienti con bvPPA, tra questi inclusi 4 pazienti con mutazione di MAPT accertata e 20 pazienti sani come controllo. Vengono sottoposti a test di riconoscimenti di stimoli sonori con coppie di suoni chiedendo se gli stimoli fossero uguali o prodotti dallo stesso oggetto o altrimenti diversi. Dai risultati emerge una correlazione statisticamente significativa nei punteggi ai test ambientali uditivi ad eccezione del gruppo con variante comportamentale con mutazione di MAPT. Dunque, dallo studio si evince un'ulteriore prova che i pazienti con atrofia del lobo temporale anteriore presentano dei deficit di elaborazione semantica nell'identificazione dei suoni ambientali, sottolineando la possibilità che la memoria semantica possa sottostare ad una rete del lobo temporale anteriore. Inoltre, la compromissione è comparabile sia nel gruppo SD sia nel gruppo con variante comportamentale. Lo studio sottolinea però la necessità di ulteriori approfondimenti

al riguardo e la necessità di studi di coorte più ampi estesi a malattie del lobo temporale ed in particolare la AD.

Nello studio di Matthew A, et al. del 2010 viene descritto un *case report*, la signora IW, una donna mancina con SD. La capacità di IW nel riconoscere i suoni ambientali è valutata usando un *match* suono-parola e suono-immagine. Le vengono sottoposti 43 suoni appartenenti a sette grandi categorie (famiglia, oggetti, suoni umani, suoni quotidiani, trasporti, animali, strumenti musicali). Dopo ogni suono, viene chiesto di scegliere cosa rappresenta il suono (ogni suono è rappresentato con i nomi degli altri suoni presenti all'interno della stessa categoria). Successivamente viene somministrato un sottoinsieme di 32 suoni correlati di immagini riconoscibili, ed è stato chiesto a IW di scegliere l'immagine corrispondente. Gli altri 6 pazienti femminili di controllo (età 22–56 anni) trovano le richieste estremamente facili, ognuna abbina i suoni a parole o immagini senza errori. IW al contrario mostra un deficit di associazione suono-parole (29/43) e leggermente meglio per le associazioni suoni-immagini (25/32).

In uno studio di Sasha Bozeat et al. del 2000 vengono presi in analisi singolarmente 10 pazienti con SD e sottoposti a stimoli suono-immagine e suono-parola dimostrando una compromissione della memoria semantica con risultati generalmente migliori nella corrispondenza suono-parola. Guardando i pazienti individualmente, tutti segnano punteggi fuori dal range normale sui test dei suoni ambientali rispetto ai controlli ad eccezione di un paziente, il cui punteggio non è sceso al di sotto del normale su *match* suono-immagine. I test hanno inoltre confermato che entrambi i pazienti e i controlli eseguiti sono decisamente migliori sulla corrispondenza parola-immagine.

Nello studio di Peter Garrard and Erin Carroll del 2005 vengono confrontati un gruppo di 12 pazienti con diagnosi di SD e un gruppo controllo di 23 pazienti. Ai suddetti vengono sottoposti 26 suoni ambientali correlati di immagine relativa ed un distrattore semantico e uno non relato (appartenente ad un altro dominio, es. viventi e non viventi). Emerge dai risultati che i pazienti con SD dimostrano un deficit di riconoscimento maggiore rispetto ai controlli sani e maggiormente difficoltoso nel riconoscimento dei viventi piuttosto che dei non viventi.

In un interessante studio di Hyeon-AE. Jeon and kyoung-Min Lee del 2008 vengono confrontati tre gruppi, un gruppo di 40 pazienti di MCI, un gruppo di 27 pazienti con AD ed

un gruppo controllo di 21 pazienti. Gli esaminatori sottopongono un set risultante di 50 oggetti rappresentati un'ampia varietà di diversi stimoli acustici, come quelli prodotto da animali (ad es. tigre, cane), persone (ad es. pianto, tosse), strumenti musicali (ad esempio pianoforte, tromba), strumenti (ad es. martellamento), trasporto (ad es. automobile, treno), segnali (ad es. telefono, campanello), liquidi (ad es. gocce d'acqua, oceano, onde) e così via. Ciascuno di questi è definito come un suono ambientale che potrebbe essere detto come non-tecnologico, un suono che rappresenta "... qualsiasi evento acustico potenzialmente udibile che è causato da movimenti nell'ambiente umano" (Vanderveer, 1979). Ai pazienti si chiede di rispondere, nominando cosa rappresenta per loro il suono, il prima possibile all'ascolto del suono ambientale. Emerge che i tempi di risposta e gli errori sono più importanti nei soggetti con AD rispetto agli altri due gruppi, in particolare i pazienti con MCI mostrano dei risultati intermedi, verosimilmente questo vorrebbe dire che la discriminazione dei suoni ambientali potrebbe essere una misurazione sensibile in queste popolazioni.

In uno studio di Johanna C. Goll et al del 2011 vengono analizzati rispettivamente gruppi composti da 21 pazienti con AD, 7 pazienti con lvPPA e 5 pazienti con naPPA, uno in particolare con mutazione del gene della pro-granulina (GAA) e 20 controlli sani. E' stato chiesto alla popolazione un riconoscimento sonoro: convenzionalmente, il riconoscimento verrebbe sondato usando un suono riconosciuto tramite denominazione, ma l'interpretazione delle prestazioni di denominazione è complicata in pazienti afasici. Hanno quindi progettato un test che dipende dall'identificazione specifica dei suoni ambientali ma senza necessità di denominazione. Vengono scelti 40 suoni ambientali registrati (compresi strumenti, meccanici, veicoli e rumori domestici), altamente familiari, chiaramente rappresentativo dell'oggetto associato e di alta qualità acustica. I suoni sono divisi in suoni che vengono generalmente prodotti all'interno di casa (n = 20) o all'esterno (n = 20). Il compito è localizzare il suono all'interno o all'esterno. I risultati dimostrano un deficit di riconoscimento statisticamente significativo in tutti i gruppi escluso il paziente GAA ed in particolare i gruppi lvPPA e naPPA sono significativamente compromessi se confrontati con il gruppo AD.

Nel relativamente recente studio di Fletcher PD et al. del 2016 sono stati divisi 10 pazienti con AD, 6 pazienti con naPPA, 11 pazienti con SD e 13 pazienti con bvFTD. Vengono campionati una gamma di suoni umani, animali, ambientali e meccanici. Vengono poi costruite coppie di suoni "uguali" e "diverse" cioè derivate dalla stessa fonte sonora o meno

e poi presentate in ordine randomizzato con un ritardo tra un suono e l'altro di 0,5 secondi. Si chiede di decidere se i suoni provengono dalla stessa fonte o da fonti differenti. Dai risultati emerge che il gruppo con naPPA riscontra alcun deficit di riconoscimento uditivo mentre i gruppi bvFTD, SD e AD ottengono risultati peggiori se confrontati con il Gruppo controllo.

In uno studio di Chrow ML. del 2010 vengono confrontati ed analizzati 4 gruppi suddivisi in 10 controlli sani, 23 pazienti con patologie neurodegenerative così suddivisi: 6 pazienti con probabile AD (McKhann et al. 1984), 9 con FTLD (Neary et al. 1998), e 8 con paralisi supranucleare progressiva (PSP) o degenerazione corticobasale (CBD). Viene somministrata una batteria neuropsicologica per multipli domini cognitivi tra cui una batteria di riconoscimento di suoni ambientali. I suoni ambientali vengono selezionati da una lista di suoni di Marcell e colleghi (Marcell et al. 2000) divisi in 28 “suoni manipolabili” se la sua azione corrispondente risulta manuale (es martello, chitarra...) e 28 non manipolabili se il suono non è correlato all'uso delle mani. Ai partecipanti viene chiesto di ascoltare il suono e generare un nome, inoltre il suono è stato riproposto con il compito di abbinamento a scelta tra 4 immagini in bianco e nero (Snodgrass e Vanderwart 1980); oltre all'immagine corretta, sono rappresentate immagini di categoria vivente/non vivente e una di categoria diversa. Dai risultati emerge una denominazione con risultati simili tra controlli e AD e tra controlli e FTLD; considerata una non suddivisione tra pazienti con SD, bvPPA e bvFTD risulta in linea con gli altri studi, mentre gli altri gruppi hanno dimostrato un deficit di denominazione, mentre la denominazione conservata del gruppo AD è in disaccordo con quanto analizzato fino ad ora. Nel compito di matching i gruppi AD, CBD e PSP hanno avuto punteggi minori mentre quelli con FTLD non differivano dai controlli. Risulta inoltre interessante riportare i risultati delle analisi fatte tramite VBM le quali hanno mostrato una correlazione tra i bassi punteggi di denominazione di suoni di oggetti manipolabili con il volume della sostanza grigia bilaterale delle regioni pre-motorie corticali che si estendono dall'area 6 del giro precentrale al giro frontale medio e superiore.

Per ultimo, nello studio di Pin-Hsuan, et al del 2016 per determinare i network sottostanti alla percezione non verbale vengono confrontati 16 pazienti con AD, 15 con bvPPA, 14 con SD e 15 controlli sani. Insieme ad una valutazione VBM pesate in T1 i pazienti sono sottoposti a test di riconoscimento uditivo. Sono selezionati 55 stimoli uditivi relativi alle categorie: animale (n=13), umano (n=15), musicale e strumentale (n=12) e rumore

ambientale (N=15). Inizialmente viene chiesto ai pazienti dopo aver sentito il suono di dire cosa questo rappresenta. Successivamente, dopo ogni stimolo, vengono mostrate quattro immagini sullo schermo del computer e si chiede al paziente di indicare l'immagine che più rappresentava il suono emesso. Le immagini sono selezionate per lo più dal set di Snodgrass e Vanderwart (1980). Le quattro immagini vengono classificate in 4 categorie: (1) giusta sorgente naturale del suono, (2) sorgente del suono della stessa categoria, (3) suono naturale opposto tra vivente e non vivente e (4) irrilevante in ogni categoria. I risultati questa volta sono discordanti con gli studi fino ad ora analizzati, sia per il *naming* che per il *matching*. L'unico gruppo che totalizza delle risposte statisticamente significative è il gruppo SD mentre per gli altri ed in particolare per il gruppo AD sono riscontrati risultati sovrapponibili con il gruppo controllo. Inoltre, i bassi punteggi di riconoscimento dei suoni ambientali sono correlati con una atrofia del lobo temporale mediale di sinistra e le regioni temporali anteriori bilaterali, relativamente ai gruppi AD e bvFTD. Se confrontato con gli altri studi il seguente *paper* non dimostra eterogeneità di criteri di inclusione nei gruppi, né per età, né per punteggi al MMSE, livello di educazione... rimane dunque uno studio che non conferma i risultati fino ad ora descritti per i pazienti con AD, ma è in linea con quelli con SD.

In conclusione, da questi studi emerge prima di tutto l'ampia eterogeneità dei test di riconoscimento uditivo utilizzati, i quali differiscono sia dal punto di vista quantitativo di stimoli sottoposti sia dalla metodica utilizzata nel riconoscimento. Deduciamo, comunque, un'omogenea descrizione dei risultati per pazienti affetti da SD, nei quali si riscontra costantemente un riconoscimento dei suoni uditivi deficitario. Per quanto riguarda i gruppi di pazienti con naPPA e bvFTD gli studi sono discordanti e lo stesso vale per il gruppo AD. La discordanza dei pazienti con AD è da riferirsi agli ultimi due studi analizzati, rispettivamente di Chrown Ml et al. 2010 e Pin-Hsuan et al. del 2016.

6 Studio sperimentale

6.1 Obiettivi

Il presente studio ha come obiettivo generale indagare l'integrità del *network* semantico in due tipologie di deterioramento cognitivo caratterizzate da una selettiva compromissione del lobo temporale e di sviluppare una batteria neuropsicologica innovativa in grado di identificare precocemente e precisamente questi disturbi anche in modalità differenti da quelle classiche (verbali e visive).

In particolare, l'obiettivo principale di questo studio è dimostrare che i soggetti affetti da demenza semantica (SD) e da malattia di Alzheimer (AD) abbiano una alterazione statisticamente significativa nel riconoscimento dei suoni ambientali rispetto ai controlli sani (HC); sebbene per la SD la letteratura a riguardo sia piuttosto univoca ciò non è completamente confermato per l'AD e pertanto un lavoro risolutivo è auspicabile. Inoltre, in questo studio verrà valutata per la prima volta la produzione su comando di suoni non verbali non musicali e l'eventuale correlazione con le prove di matching suono-immagine e suono-parola.

Uno degli obiettivi secondari consiste nella dimostrazione di un gradiente di deficit semantico ($HC > AD > SD$) tale da rispecchiare neuropsicologicamente il grado di danno a carico delle strutture temporali e quindi di determinare cutoff di sensibilità e specificità, in particolare della batteria sperimentale, nel discriminare tra HC e AD, HC e SD ed AD ed SD.

L'ultimo obiettivo secondario dello studio è quello di valutare il grado di correlazione tra i punteggi dei test canonici esploranti la memoria semantica e la batteria sperimentale; in particolare se esiste una segregazione tra i punteggi dei test basati su materiale visivo e quelli basati su materiale verbale.

6.2 Materiale e metodi

6.2.1 Selezione del campione

In questo studio sono stati arruolati 3 gruppi di partecipanti: pazienti con afasia primaria progressiva variante semantica (svPPA-SD), pazienti con demenza di Alzheimer (AD) e controlli sani (HC).

I criteri di inclusione ed esclusione sono stati stabiliti prima dell'analisi dei dati. Tutti i pazienti inclusi nello studio con SD e AD erano nella fase lieve della malattia, in base alle loro condizioni cognitive generali misurate mediante il test Mini Mental State Examination. (Folstein et al. 1975; Tombaugh & McIntyre 1992; Reisberg et al 2011). Tutti i pazienti avevano una storia di meno di due anni di difficoltà cognitive o comportamentali. Abbiamo incluso pazienti con la variante limbica di AD (McKhann et al. 2011) e abbiamo escluso le varianti visive e linguistiche.

Per quanto riguarda i controlli, questi sani sono stati reclutati tra i parenti dei pazienti. sani sono stati selezionati soggetti che non avevano mai lamentato disturbi cognitivi, perfettamente autonomi, privi di comorbidità internistiche significative, senza una storia di abuso etilico o di altre sostanze o psichiatrica e con un punteggio di MMSE ≥ 28 .

Sono stati arruolati un totale di 68 partecipanti: 28 pazienti con SD, 17 pazienti con AD e 23 controlli sani. La diagnosi di SD o di AD (Neary et al. 1998; Dubois et al. 2007; McKhann et al. 2011) è stata eseguita da un neurologo nel nostro team con esperienza nella demenza e si basava sulla storia clinica recente del paziente, valutazione neurologica e neuropsicologica, esami ematochimici comprensivi di emocromo, funzionalità renale, epatica e tiroidea, elettroliti sierici, vitamina B12, folati, lue e scansioni PET.

I pazienti con SD erano composti da (17 maschi e 11 femmine), i pazienti con AD erano più giovani (10 maschi e 7 femmine) e i controlli erano 9 maschi e 14 femmine. L'età media per i pazienti con bvFTD era di 64,62 anni (DS = 8,72); l'età media AD era di 69,36 (SD = 4,02); l'età media dei controlli era 66,37 (6,35); l'istruzione media dei pazienti con bvFTD era 9,08 anni (4,08); l'istruzione media di quelli con AD era 9,76 (4,36); la media degli anni di educazione dei controlli era 9,21 (4,65). Il Kruskal-Wallis non rivelato diverso nelle seguenti variabili: età [$\chi^2 = 1.2$: non significativo (ns)] e istruzione ($\chi^2 = 5,73$; ns). Il test χ^2 non ha

mostrato differenze nel sesso ($\chi^2 = 2.6$; ns) tra i gruppi. Tutti i partecipanti hanno dato il loro consenso scritto a prendere parte allo studio, che è stato condotto in conformità con la Dichiarazione di Helsinki.

Nessuna parte delle procedure o delle analisi di studio è stata preregistrata prima dell'inizio della ricerca.

6.2.2 Valutazione neuropsicologica generale

La valutazione neuropsicologica standard di pazienti con SD e AD includeva i test: MMSE (Folstein et al. 1975); intervallo di cifre (Caltagirone et al. 1979); Test di intercettazione di Corsi (Spinnler & Tognoni 1998); copia e richiamo immediato della figura B di Rey-Osterrieth (Luzzi et al. 2011); batteria di test di aprassia (De Renzi et al. 1980; De Renzi & Lucchelli 1988); fluidità fonologica e semantica (Caltagirone et al. 1979); Le sequenze motorie di Luria (Luzzi et al. 2010); Stroop test (Caltagirone et al. 1979); test di denominazione semplice, test di lettura delle parole, test di corrispondenza parola per immagine (Snowden et al. 2004); versioni verbali e non verbali dei test piramidi e palme (PPTT; Howard & Patterson, 1992); test di figure sovrapposte di Poppelreuter-Gand (Lezak et al. 2012); e test di percezione degli oggetti visivi e dello spazio (VOSP, compito di screening) (Warrington e James, 1991).

6.2.3 Protocollo di studio

Tutti i soggetti sono stati sottoposti alla seguente valutazione neuropsicologica della durata di circa 60 minuti condotta dal medesimo operatore con vasta esperienza nella somministrazione di test cognitivi:

Mini Mental State Examination (MMSE): è un test di screening atto a valutare la funzione cognitiva generale con un punteggio compreso tra 0 e 30. La valutazione viene effettuata tramite *item* appartenenti a 6 differenti domini: orientamento nello spazio e nel tempo, registrazione di parole, attenzione e calcolo, rievocazione di parole, linguaggio e prassia costruttiva. In questo protocollo è stata utilizzata la versione italiana di Magni et al. (Magni E. et al. 1996).

Denominazione: è stata utilizzata una batteria sviluppata localmente a partire dai lavori di Snodgrass et al. 1980 e Snowden et al. 2004. Tale test è composto da 40 immagini in bianco

e nero rappresentanti viventi e non viventi (10 vestiti, 10 frutti, 10 animali, 10 attrezzi). Ogni errore effettuato dal soggetto è valutato qualitativamente come anomia se il paziente non ricorda il nome dell'oggetto ma è in grado di descriverlo, parafasia semantica se nel nominarlo utilizza una parola appartenente ad una categoria superordinata, subordinata o comunque semanticamente relata, parafasia fonemica se effettua un'omissione, una trasposizione od una sostituzione di fonemi, non riconoscimento se non è in grado di descriverlo o se da una risposta non correlata (ad esempio *luna* per *arancio*).

Lettura e *matching*: la valutazione della comprensione e della lettura sono basati sul test utilizzato per la denominazione (Snodgrass et al. 1980 e Snowden et al. 2004). Il soggetto legge ad alta voce il nome dell'*item* e successivamente deve indicarlo tra quattro disegni che comprendono tre distrattori semantici ed il *target*.

Fluenza semantica: consiste nel classico test di produzione verbale per categoria; le categorie utilizzate sono tre: colori, frutta, animali. Il punteggio è dato dal numero di parole pronunciate nel tempo massimo di 60 secondi per categoria. Non vengono considerate le parole ripetute, i diminutivi od i vezzeggiativi (Zarino B. et al. 2014).

Fluenza fonemica: valuta la produzione verbale dopo suggerimento della lettera iniziale (F, A, S). Come nel test di fluenza semantica il punteggio è dato dal numero di parole pronunciate nel tempo massimo di 60 secondi per lettera. Vengono considerati errori l'utilizzo di nomi propri (di persona o di luogo), le parole ripetute, i diminutivi od i vezzeggiativi e le parole derivate; valgono nel conteggio le parole omografe (*'ancora/*, */an'cora/*) (Carlesimo GA et al. 1996).

Piramidi e palme: il test, la cui prima versione risale al lavoro di Howard e Patterson del 1992, valuta l'accesso alla memoria semantica tramite l'identificazione di analogie tra due stimoli. In particolare, in questa versione italiana utilizzata vengono valutati compiti di *matching* sia immagine-immagine sia parola-parola; per la versione visiva si tratta di 29 tavole in bianco e nero costituite da un disegno stimolo, un disegno *target*, un distrattore semantico ed un distrattore non relato. Per la versione verbale si tratta, in maniera speculare, di 30 tavole composte dalla parola stimolo, la parola *target*, un distrattore semantico ed un distrattore non relato (Howard D and Patterson 1992).

Riconoscimento di volti famosi: il riconoscimento dei volti famosi rappresenta una misura della conoscenza semantica riguardante il mondo e della prosopagnosia associativa. Nel test applicato a questo protocollo vengono mostrate 19 foto in bianco e nero appartenenti a personaggi famosi del '900 (tabella 1). Qualitativamente gli errori di riconoscimento vengono divisi in anomalie per nomi propri (se il soggetto è in grado di descrivere la storia riguardante il personaggio) o mancati riconoscimenti (se non è in grado di farlo).

Tabella 5 – Riconoscimento di volti famosi

Adolf Hitler
Benito Mussolini
Re Vittorio Emanuele III
Erminio Macario
Regina Elena di Savoia
Anna Magnani
Papa Paolo VI
Fausto Coppi
Gemelle Kessler
Papa Giovanni XXIII
Fernandel
Giovanni Leone
John F. Kennedy
Totò
Joseph Stalin
Aldo Moro
Edmondo Bernacca
Claudio Villa

6.2.4 Batteria sperimentale di suoni ambientali

La batteria sperimentale è stata costruita a partire dal lavoro di Lambon Ralph et al. del 2000 ed è divisa in due differenti sezioni.

La prima parte, definita come *produzione spontanea*, consta nell'esecuzione da parte del paziente di 35 differenti suoni (22 di esseri viventi, 13 di non viventi) dietro comando dell'esaminatore (tabella 2). La valutazione del compito è qualitativa.

Tabella 6 – Produzione spontanea

Gatto	Sveglia	Cane
Baciare	Ridere	Gallo
Maiale	Automobile	Tamburo
Motorino	Piangere	Fischiare
Mucca	Cavallo	Asino
Treno	Tossire	Singhiozzo
Soffiare il naso	Tromba	Lupo
Pecora	Orologio	Sbadigliare
Applauso	Sirena	Clacson
Campanello	Campane	Motocicletta
Gallina	Leone	Russare
Mitragliatrice	Starnutire	

La seconda sezione invece valuta il riconoscimento dei suoni ambientali. Ad ogni soggetto vengono sottoposti, tramite l'utilizzo di cuffie, 70 brevi estratti audio della durata minima di 10 secondi (tabella 3). Dopo ogni singolo suono, l'esaminando deve compiere un compito di scelta forzata tra quattro alternative presentate sia in forma visiva (immagini in bianco e nero) sia in forma verbale. Tra le scelte, oltre al target, sono presenti un distrattore semantico, un distrattore visivo ed uno non relato. Nello *scoring*, oltre ai singoli errori, sono analizzate anche le concordanze tra le risposte nei compiti di *matching* suono-immagine e suono-parola e gli errori dovuti ai distrattori semantici, visivi e non relati e gli errori del riconoscimento delle sottocategorie dei suoni presentati composte da 10 elementi (rumori ambientali, veicoli, umani, strumenti musicali, oggetti, animali domestici, animali non domestici).

Tabella 7 – Riconoscimento di suoni ambientali			
Gatto	Merlo	Starnutire	Mare
Baciare	Sveglia	Cane	Lupo
Foresta	Ridere	Trattore	Sbadigliare
Maiale	Sega	Foca	Aereo
Flauto	Tagliaerba	Asciugacapelli	Frenata
Fabbrica	Rana	Automobile	Chitarra
Pianola	Automobile	Gallo	Arpa
Motorino	Lavatrice	Caffettiera	Pianto
Mucca	Tossire	Tamburo	Scimmia
Aspirapolvere	Tromba	Aquila	Motocicletta
Serpente a sonagli	Barca	Cellulare	Elefante
Treno	Orologio	Nacchere	Pianoforte
Pioggia	Piangere	Fischiare	Russare
Cinghiale	Elicottero	Vento	Incidente
Pecora	Cavallo	Gong	Canarino
Applausi	Sirena	Asino	Traffico
Campanello	Campane	Tigre	
Gallina	Leone	Violino	

6.3 Analisi statistica

I dati neuropsicologici e comportamentali sono stati analizzati utilizzando test non parametrici a causa di distribuzioni di dati non normali. I test di Kruskal-Wallis e Mann-Whitney-Wilcoxon sono stati impiegati per testare l'ipotesi nulla che i campioni provengano da popolazioni identiche.

6.4 Risultati

L'analisi delle variabili demografiche è dettagliata specificatamente nella tabella sottostante (tabella 8).

Tabella 8 – Variabili demografiche

	SD	AD	HC
Età (anni $\pm$ deviazione standard, SD)	71,8 (9,1)	68,5 (9,5)	71,8 (9,3)
(Intervallo di confidenza al 95%, IC)	(65,7-73,1)	(63,6-73,4)	(67,7-75,8)
(min-max)	(47-84)	(51-83)	(54-85)
Scolarità (anni $\pm$ SD)	9,5 (4,1)	11,9 (4,5)	12 (3,1)
(IC)	(7,9-11,1)	(9,6-14,7)	(10,7-13,4)
(min-max)	(5-17)	(5-17)	(5-17)
Durata di malattia (mesi $\pm$ SD)	42,3 (24,8)	33,3 (24,3)	/
(IC)	(32,3-52,3)	(20,9-45,8)	
(min-max)	(12-96)	(12-42)	

6.4.1 Risultati neuropsicologici

I test neuropsicologici standard (Tabella 9) mostrano che i pazienti con AD e SD sono abbinati per capacità cognitive generali, abilità percettivo-spaziali, prassi ideomotoria e costruttiva. Esistono solo due domini in cui i due gruppi differiscono (Tabella 9): i pazienti con AD presentano scarse capacità di memoria rispetto ai pazienti con SD e i pazienti con SD mostrano prestazioni linguistiche più scarse. Questi risultati sono in gran parte coerenti con le attuali conoscenze di SD e AD.

Tabella 9 – Statistica descrittiva della valutazione neuropsicologica tradizionale

	SD	AD	HC
MMSE ($\pm$ SD)	25,1 (2,7)	21,9 (3,6)	29 (0,6)
(IC)	(24,0-26,2)	(20,1-23,8)	(28,7-29,2)
(min-max)	(19-29)	(15-28)	(20-30)

Denominazione ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	22,7 (10,9) (18,0-27,5) (3-38)	35,7 (2,8) (34,3-37,2) (32-40)	38,6 (2,8) (38,0-39,1) (32-40)
Denominazione – anomalie ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	6,5 (7,6) (2,1-11,0) (0-26)	0,7 (1,3) (0-1,5) (0-5)	0,3 (0,5) (0,1-0,5) (0-1)
Denominazione–parafasie semantiche ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	5,9 (4,6) (3,3-8,6) (0-12)	2,7 (2) (1,6-3,7) (0-6)	0,5 (0,8) (0,2-0,9) (0-3)
Denominazione – parafasie fonemiche ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	0,3 (1,1) (-0,3-0,9) (0-4)	/	/
Denominazione – mancati riconoscimenti ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	3,2 (3,9) (1,0-5,5) (0-15)	0,9 (0,9) (0,4-1,3) (0-3)	0,6 (0,8) (0,2-1,0) (0-2)
Denominazione – neologismi ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	0,2 (0,8) (-0,2-0,6) (0-3)	/	/
Lettura ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	39,5 (0,7) (39,2-39,2) (38-40)	39,8 (0,7) (39,4-40,2) (37-40)	39,9 (0,2) (39,3-40,0) (39-40)
Matching ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	34,7 (7,2) (31,5-37,9) (14-40)	39,6 (0,6) (39,3-39,9) (38-40)	39,9 (0,2) (39,9-40,0) (39-40)
Riconoscimento di volti famosi ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	1,6 (2,3) (0,4-2,8) (0-8)	9,6 (4,8) (7,1-12,1) (1-16)	15,2 (2,3) (14,2-16,2) (8-19)
Riconoscimento di volti famosi (anomalie per nomi propri) ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	2,5 (3,4) (0,3-4,8) (0-11)	5,1 (2,2) (3,9-6,2) (1-10)	1,9 (1,2) (1,4-2,4) (1-5)

Riconoscimento di volti famosi (mancati riconoscimenti) ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	14,3 (6,3) (10,0-18,5) (0-19)	4,3 (4,7) (1,8-6,7) (0-16)	2,3 (2,3) (1,3-2,3) (0-9)
Fluenza semantica ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	22,2 (7,8) (18,9-25,6) (8-33)	34,1 (8,0) (29,9-38,2) (18-53)	47,40 (10,7) (42,8-52,0) (26-68)
Fluenza fonemica ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	17 (9,0) (13,2-20,8) (4-38)	22,9 (13,0) (16,3-29,6) (0-48)	35,8 (9,4) (31,7-39,9) (20-54)
Piramidi e palme (visivo) ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	17,2 (6,0) (13,3-21,0) (9-29)	24,2 (3,3) (22,55-25,9) (19-29)	26,2 (1,7) (25,48-26,9) (23-29)
Piramidi e palme (verbale) ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	21,2 (6,1) (17,3-25,1) (10-27)	27,2 (2,6) (25,8-28,5) (19-30)	29,3 (0,8) (28,9-29,6) (27-30)

Di seguito sono mostrati i risultati relativi alla batteria sperimentale (tabella 10).

Tabella 10 – Statistica descrittiva della batteria sperimentale

	SD	AD	HC
Produzione spontanea ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	19,8 (8,8) (15,4-24,2) (1-35)	26,4 (6,9) (22,8-30,0) (10-34)	32,2 (1,8) (31,4-33,0) (29-35)
Corrispondenze ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	49,3 (12,5) (44,2-54,5) (21-69)	57,3 (8,9) (52,7-61,9) (39-69)	65,9 (2,2) (64,9-66,8) (60-70)
Matching suono-immagine ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	51,6 (11,4) (47,1-56,0) (32-68)	58,5 (7,6) (54,6-62,4) (43-69)	66,6 (1,8) (65,8-67,4) (63-70)

Matching suono-immagine – Errori semantici ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	10,3 (6,4) (7,8-12,8) (0-21)	4,5 (4,0) (2,5-6,5) (0-12)	1,6 (0,9) (1,3-2,0) (0-3)
Matching suono-immagine – Errori visivi ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	5,3 (3,6) (3,9-6,7) (1-14)	4,8 (2,9) (3,2-6,3) (0-10)	1,0 (1,0) (0,6-1,5) (0-3)
Matching suono-immagine – Errori non relati ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	3,2 (3,1) (2,0-4,4) (0-10)	2,1 (1,9) (1,2-3,2) (0-5)	0,7 (0,7) (0,3-1,0) (0-2)
Matching suono-immagine – Errori per i rumori ambientali ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	3,6 (2,7) (2,6-4,7) (0-10)	2,0 (1,6) (1,2-2,8) (0-6)	1,2 (0,8) (0,8-1,5) (0-3)
Matching suono-immagine – Errori per i veicoli ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	2,0 (1,9) (1,3-2,8) (0-6)	1,8 (1,5) (1,1-2,6) (0-5)	0,4 (0,5) (0,1-0,6) (0-1)
Matching suono-immagine – Errori per suoni umani ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	2,5 (1,8) (1,8-3,2) (0-7)	2,7 (2,0) (1,7-3,7) (0-6)	0,6 (0,5) (0,4-0,8) (0-1)
Matching suono-immagine – Errori per strumenti musicali ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	3,0 (2,1) (0,2-3,9) (0-7)	0,7 (1,3) (0,1-1,5) (0-5)	0,1 (10,2) (-0,1-0,1) (0-1)
Matching suono-immagine – Errori per oggetti ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	2,5 (2,2) (1,6-3,3) (0-8)	1,7 (1,0) (1,2-2,2) (0-3)	0,6 (0,7) (0,2-0,9) (0-2)
Matching suono-immagine – Errori per animali domestici ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	2,1 (2,4) (1,2-3,0) (0-0-8)	0,6 (0,9) (0,2-1,1) (0-3)	0,1 (0,2) (-0,1-0,1) (0-1)
Matching suono-immagine – Errori per animali non domestici ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	3,0 (2,4) (2,1-3,9) (0-8)	1,7 (1,6) (0,9-2,6) (0-6)	0,6 (0,8) (0,2-1,0) (0-3)

Matching suono-immagine – Errori per viventi: animali e umani ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	7,6 (5,3) (5,6-9,7) (0-18)	5,1 (3,9) (3,1-7,1) (0-15)	1,2 (1,2) (0,7-1,8) (0-4)
Matching suono-immagine – Errori per non viventi: oggetti, veicoli e strumenti ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	7,5 (4,9) (5,6-9,4) (0-15)	4,3 (2,8) (2,9-5,8) (0-12)	1,0 (0,8) (0,6-1,3) (0-3)
Matching suono-parola ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	52,4 (11,6) (47,8-57,0) (30-69)	64,0 (5,6) (61,1-66,9) (47-69)	68,3 (1,2) (67,8-68,9) (65-70)
Matching suono-parola – Errori semantici ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	8,5 (5,7) (6,3-10,8) (1-18)	3,0 (3,4) (1,3-4,8) (0-12)	0,6 (0,9) (0,2-1,0) (0-3)
Matching suono- parola – Errori visivi ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	4,3 (2,8) (3,2-5,4) (0-11)	2,2 (2,3) (1,1-3,4) (0-9)	0,7 (0,8) (0,4-1,1) (0-3)
Matching suono- parola – Errori non relativi ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	4,7 (4,7) (2,8-6,6) (0-16)	0,7 (0,8) (0,3-1,1) (0-2)	0,2 (0,4) (0,1-0,4) (0-1)
Matching suono- parola – Errori per i rumori ambientali ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	2,9 (2,3) (1,7-3,8) (0-9)	1,2 (1,0) (0,7-1,7) (0-3)	0,9 (0,9) (0,5-1,3) (0-3)
Matching suono- parola – Errori per i veicoli ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	2,0 (2,0) (1,3-2,9) (0-6)	0,8 (1,1) (0,2-1,35) (0-4)	0,1 (0,3) (-0,1-0,2) (0-1)
Matching suono- parola – Errori per suoni umani ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	2,1 (2,0) (1,3-2,9) (0-7)	1,2 (1,0) (0,6-1,7) (0-3)	/
Matching suono- parola – Errori per strumenti musicali ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	3,2 (2,4) (2,4-4,2) (0-9)	0,3 (0,6) (0,1-0,7) (0-2)	/

Matching suono- parola – Errori per oggetti ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	2,0 (1,9) (1,3-2,8) (0-7)	0,9 (1,6) (0,1-1,8) (0-6)	0,4 (0,7) (0,1-0,7) (0-2)
Matching suono-parola – Errori per animali domestici ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	1,2 (1,5) (0,6-1,8) (0-4)	0,3 (0,6) (-0,1-0,6) (0-2)	0,1 (0,2) (-0,1-0,1) (0-1)
Matching suono-parola – Errori per animali non domestici ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	4,0 (2,1) (3,2-4,9) (0-8)	1,2 (1,5) (0,5-2,0) (0-6)	0,1 (0,3) (-0,1-0,3) (0-1)
Matching suono-parola – Errori per viventi: animali e umani ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	7,1 (4,7) (5,3-8,9) (0-18)	2,7 (2,6) (1,4-4,0) (0-11)	0,2 (0,4) (0,1-0,3) (0-1)
Matching suono-parola – Errori non viventi; oggetti, veicoli e strumenti ($\pm$ SD) (IC) (min-max)	7,1 (5,7) (4,9-9,4) (0-20)	2,1 (2,8) (0,6-3,5) (0-11)	0,5 (0,8) (0,2-0,9) (0-3)

6.4.2. Risultati comportamentali

I test di somma dei ranghi di Kruskal-Wallis sulle risposte corrette di ciascun compito hanno rivelato gli effetti del gruppo (3 campioni: AD, SD, controlli) nella produzione dei suoni ($\chi^2 = 26.15$; $df = 2$; $p < 0.001$), riconoscimento sonoro - modalità visiva ($\chi^2 = 28.09$; $df = 2$; $p < 0,001$), riconoscimento sonoro - modalità verbale ($\chi^2 = 41.11$; $df = 2$; $p < 0.001$).

Confrontando i gruppi a coppie mediante test di Mann-Whitney-Wilcoxon riguardo le risposte corrette hanno prodotto i seguenti risultati.

Nella produzione verbale, i pazienti con AD hanno dato meno risposte corrette rispetto ai controlli ($W = 77,5$; $p = 0,01$), così come i pazienti con SD ($W = 29,5$; $p < 0,001$). C'era una differenza significativa tra pazienti con AD e SD ($W = 79,5$; $p = 0,01$), (Vedi immagine n. 6).

Nel riconoscimento del suono - i pazienti con AD in modalità visiva hanno prodotto meno risposte corrette rispetto ai controlli ($W = 63,5$; $p < 0,001$), così come i pazienti con SD (W

= 63; $p < 0,001$), ma non c'era differenza tra i pazienti con AD e SD ($W = 158$; ns), (Vedi immagine n. 7).

Nel riconoscimento del suono, i pazienti con AD in modalità verbale hanno prodotto meno risposte corrette rispetto ai controlli ($W = 54$; $p < 0,001$), così come i pazienti con SD ($W = 20$; $p < 0,001$); una differenza significativa è stata trovata anche nel confronto tra AD e SD ($W = 75$; $p < 0,001$), (Vedi immagine n.8)

In conclusione, quando si considerano le risposte corrette, abbiamo trovato lo stesso schema per tutti e tre i test secondari della batteria del suono: i pazienti con SD e AD hanno prestazioni peggiori rispetto ai controlli (producono meno risposte corrette). Nel confronto tra i due gruppi di malattie abbiamo scoperto che la SD ha ottenuto risultati significativamente peggiori della AD sia nella produzione del suono che nella modalità verbale del test di riconoscimento del suono. Non c'erano differenze tra i due gruppi di pazienti nel riconoscimento del suono nella modalità visiva.

Immagine n.6- Produzione verbale.

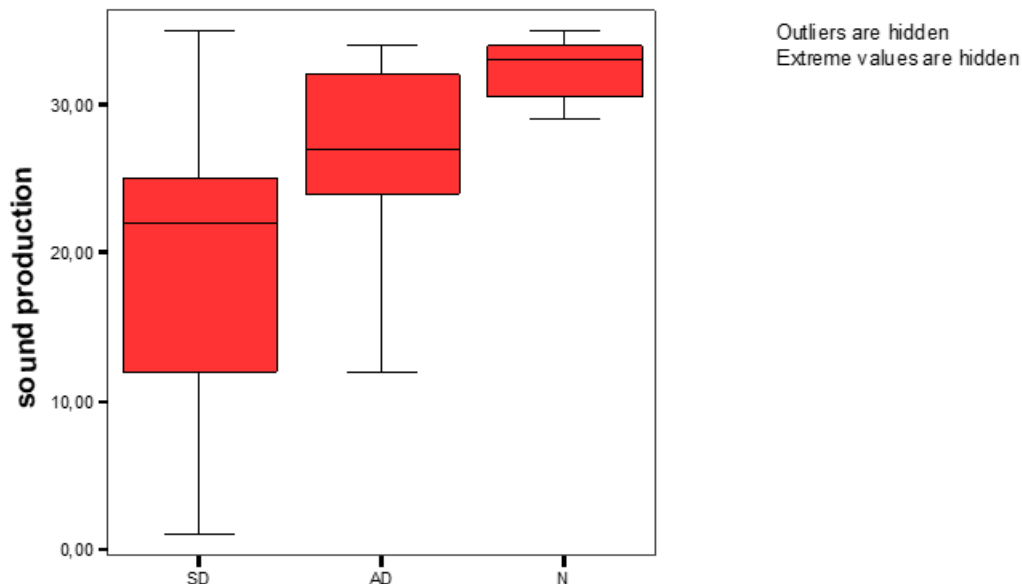


Immagine n.7- Riconoscimento suoni modalità visiva.

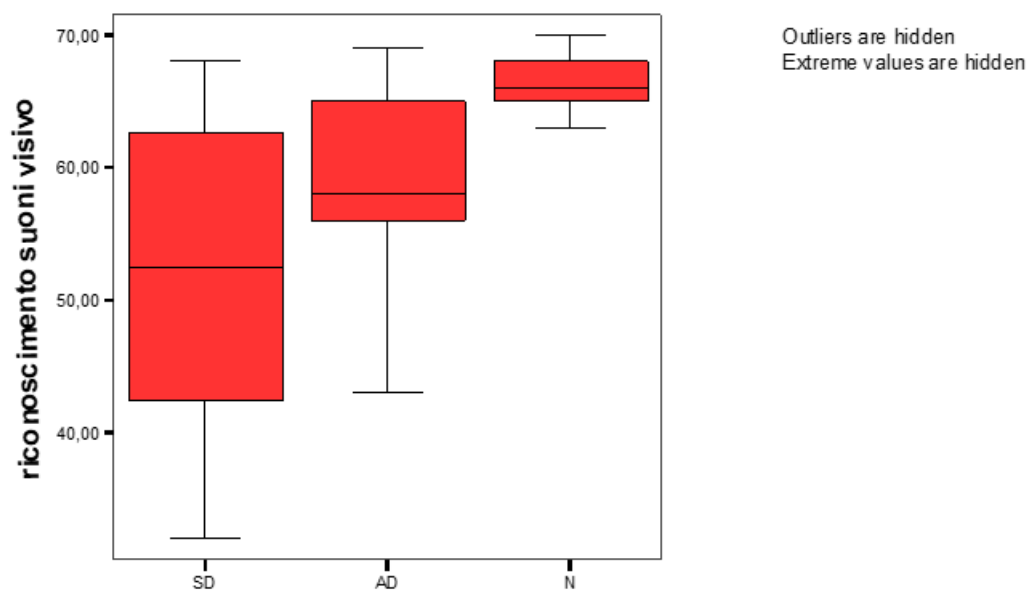
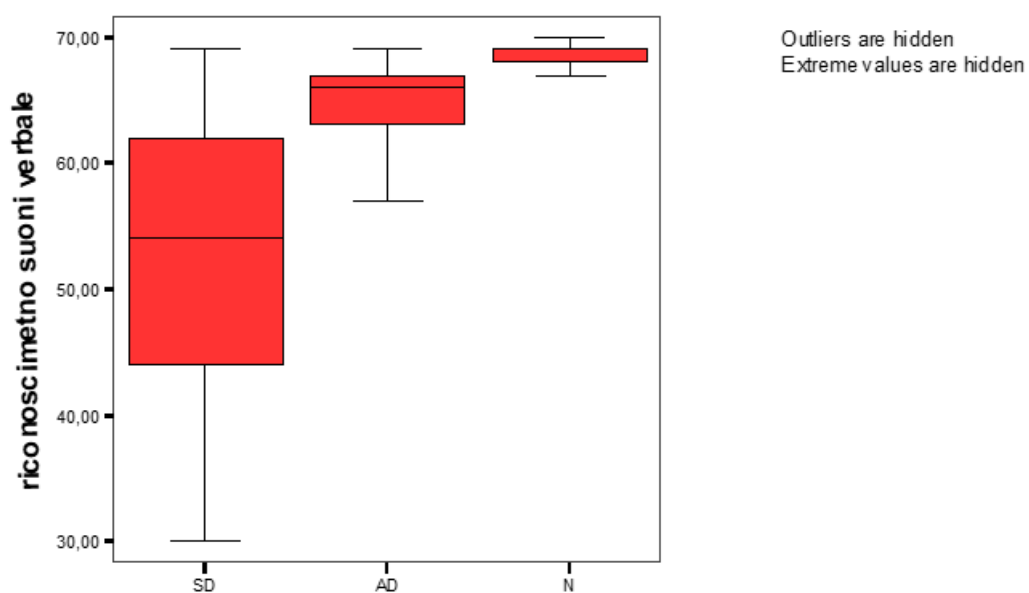


Immagine n.8 – Riconoscimento suoni modalità verbale.



6.5 Analisi degli errori

I test di Kruskal-Wallis hanno rivelato un effetto di gruppo in tutti i tipi di errori che abbiamo analizzato nei due compiti di riconoscimento.

Nel riconoscimento del suono - modalità visiva: errori semantici ($\chi^2 = 22.64$; $df = 2$; $p < 0.001$), errori visivi ($\chi^2 = 28.95$; $df = 2$; $p < 0.001$), errori non correlati ($\chi^2 = 12.72$; $df = 2$; $p = 0.002$).

Nella modalità di riconoscimento del suono - modalità verbale: errori semantici ($\chi^2 = 236.44$; $df = 2$; $p < 0.001$), errori visivi ($\chi^2 = 22.84$; $df = 2$; $p < 0.001$), errori non realizzati ($\chi^2 = 29.19$; $df = 2$; $p < 0.001$).

Nella sottoanalisi di oggetti viventi o non viventi sono stati rilevati effetti per gruppi: riconoscimento del suono - errori visivi per viventi, modalità visiva ($\chi^2 = 26.44$; $df = 2$; $p < 0.001$); errori per non viventi ($\chi^2 = 30.47$; $df = 2$; $p < 0.001$); riconoscimento del suono - errori viventi in modalità verbale ($\chi^2 = 43.44$; $df = 2$; $p < 0.001$); errori non viventi ($\chi^2 = 32.17$; $df = 2$; $p < 0.001$).

L'analisi delle singole categorie in entrambi i compiti (modalità visiva e verbale) ha rivelato l'effetto del gruppo in tutti.

Modalità visiva: rumori ambientali ($\chi^2 = 17.18$; $df = 2$; $p < 0.001$), suoni veicoli ($\chi^2 = 17.64$; $df = 2$; $p < 0.001$), suoni strumentali ($\chi^2 = 33.67$; $df = 2$; $p < 0.001$), suoni degli oggetti ($\chi^2 = 17.43$; $df = 2$; $p < 0.001$), suoni umani ($\chi^2 = 20.28$; $df = 2$; $p < 0.001$), suoni degli animali domestici ($\chi^2 = 20.92$; $df = 2$; $p < 0.001$), animali selvatici ($\chi^2 = 16.05$; $df = 2$; $p < 0.001$).

Modalità verbale: rumori ambientali ($\chi^2 = 16.41$; $df = 2$; $p < 0.001$), suoni veicoli ($\chi^2 = 20.08$; $df = 2$; $p < 0.001$), suoni strumentali ($\chi^2 = 38.63$; $df = 2$; $p < 0.001$), suoni degli strumenti ($\chi^2 = 14.94$; $df = 2$; $p = 0.001$), suoni umani ($\chi^2 = 31.85$; $df = 2$; $p < 0.001$), suoni degli animali domestici ($\chi^2 = 13.71$; $df = 2$; $p = 0.001$), animali selvatici ($\chi^2 = 43.12$; $df = 2$; $p < 0.001$).

Abbiamo inoltre effettuato confronti a coppie su errori tra gruppi mediante test di Mann-Whitney-Wilcoxon.

Riconoscimento dei suoni modalità visiva

Nel test di riconoscimento della modalità visiva i pazienti con AD hanno prodotto errori semantici simili ai controlli ($W = 131,5$; p n.s.), mentre SD ha prodotto più errori dei controlli ($W = 91$; $p < 0,001$) e rispetto a AD ($W = 108$; $p = 0,002$). L'AD ha prodotto più errori visivi rispetto ai controlli ($W = 41,5$; $p < 0,001$), e lo stesso vale per i pazienti con SD ($W = 65$; $p < 0,001$). Nessuna differenza è stata trovata negli errori visivi tra AD e SD ($W = 228,5$; n.s.).

Lo stesso modello è stato trovato per errori non correlati. L'AD ha prodotto più errori dei controlli ($W = 107$; $p < 0,01$), e lo stesso vale per i pazienti con SD ($W = 148,5$; $p = 0,001$). Nessuna differenza è stata trovata tra AD e SD ($W = 204,5$; n.s.).

Riconoscimento dei suoni modalità verbale

Nel test di riconoscimento della modalità verbale i pazienti con AD hanno prodotto più errori semantici rispetto ai controlli ($W = 80,5$; $p < 0,001$). SD ha prodotto più errori dei controlli ($W = 29,5$; $p < 0,001$) e di AD ($W = 90$; $p = 0,001$).

L'AD ha prodotto più errori visivi rispetto ai controlli ($W = 109$; $p = 0,02$), e lo stesso vale per i pazienti con SD ($W = 83,5$; $p < 0,001$). SD ha prodotto più errori di AD ($W = 123,5$; $p = 0,01$).

AD ha prodotto simili errori non correlati rispetto ai controlli ($W = 136$; n.s.). I pazienti con SD hanno prodotto significativamente più errori rispetto ai controlli ($W = 68,5$; $p < 0,001$) e più errori di AD ($W = 86$; $p < 0,001$).

Viventi e non viventi

Tra i viventi (umani e animali) l'AD ha commesso più errori che controlli sia in modalità visiva ($W = 76$; $p = 0,001$) che in modalità verbale ($W = 21,5$; $p < 0,001$). Allo stesso modo SD ha commesso più errori dei controlli sia in modalità visiva ($W = 60,5$; $p = 0,001$) che in modalità verbale ($W = 29$; $p < 0,001$).

SD e AD hanno prodotto errori simili nella modalità visiva ($W = 80$; n.s.) mentre SD ha prodotto più errori di AD nella modalità verbale ($W = 95,5$; $p = 0,001$).

Nei non viventi (suoni ambientali, suoni dei veicoli e suoni degli strumenti), l'AD ha commesso più errori dei controlli sia in modalità visiva ($W = 36,5$; $p < 0,001$) che in modalità verbale ($W = 11,5$; $p < 0,02$). Allo stesso modo SD ha commesso più errori dei controlli sia in modalità visiva ($W = 70$; $p < 0,001$) che in modalità verbale ($W = 49$; $p < 0,001$).

Inoltre, SD ha prodotto più errori di AD sia in modalità visiva ($W = 151,5$; $p = 0,04$) che in modalità verbale ($W = 91,5$; $p = 0,001$).

6.5.1 Analisi degli errori in singole categorie

Suoni ambientali: AD ha prodotto errori simili se confrontato con i controlli sia in modalità visiva ($W = 128$; n.s.) che verbale ($W = 159$; n.s.). SD ha prodotto più errori rispetto ai controlli in modalità visiva ($W = 116,5$; $p < 0,001$) e modalità verbale ($W = 122,5$; $p < 0,001$). Il confronto tra le due malattie ha rivelato che SD ha commesso più errori di AD sia in modalità visiva ($W = 145,5$; $p < 0,001$) che verbale ($W = 116$; $p < 0,001$).

Suoni di veicoli: AD ha prodotto più errori dei controlli in modalità visiva ($W = 70,5$; $p < 0,001$) mentre errori simili ai controlli sono stati rilevati in AD nella modalità verbale ($W = 128$; n.s.). SD ha prodotto più errori rispetto ai controlli in modalità visiva ($W = 136,5$; $p < 0,001$) e modalità verbale ($W = 115,5$; $p < 0,001$).

Il confronto tra le due malattie ha rivelato che SD e AD hanno avuto risultati simili nella modalità visiva ($W = 235,5$; n.s.) mentre SD ha eseguito più errori di AD nella modalità verbale ($W = 142$; $p = 0,02$).

Suoni degli strumenti: AD ha prodotto più errori dei controlli in modalità visiva ($W = 79,5$; $p < 0,001$) mentre errori simili ai controlli sono stati rilevati in AD nella modalità verbale ($W = 168$; n.s.). SD ha prodotto più errori rispetto ai controlli in modalità visiva ($W = 127$; $p < 0,001$) e modalità verbale ($W = 129,5$; $p < 0,001$). Il confronto tra le due malattie ha rivelato che SD e AD hanno funzionato in modo simile nella modalità visiva ($W = 213$; n.s.) mentre SD ha eseguito più errori di AD nella modalità verbale ($W = 133,5$; $p < 0,02$).

Suoni di strumenti musicali: AD ha prodotto simili errori rispetto al controllo sia in modalità visiva ($W = 133$; n.s.) sia in modalità verbale ($W = 138$; n.s.). SD ha prodotto più errori dei controlli in modalità visiva ($W = 615$; $p < 0,001$) e modalità verbale ($W = 57,5$; $p < 0,001$).

Il confronto tra le due malattie ha rivelato che la SD ha mostrato risultati significativamente peggiori della AD sia in modalità visiva ($W = 92,5$; $p < 0,001$) che in modalità verbale ($W = 60,5$; $p < 0,001$).

Suoni umani: AD ha prodotto più errori dei controlli sia in modalità visiva ($W = 81$; $p = 0,001$) che in modalità verbale ($W = 46$; $p < 0,001$). SD ha prodotto più errori dei controlli in modalità visiva ($W = 97,5$; $p < 0,001$) e modalità verbale ($W = 69$; $p < 0,001$). Nessuna differenza è stata trovata tra AD e SD sia nella modalità visiva ($W = 220$; n.s.) che nella modalità verbale ($W = 176,5$; n.s.).

Suoni degli animali domestici: AD ha prodotto errori simili ai controlli sia in modalità visiva ($W = 122$; n.s.) sia in modalità verbale ($W = 157$; n.s.). La SD ha prodotto più errori dei controlli in modalità visiva ($W = 122$; $p < 0,001$) e modalità verbale ($W = 169,5$; $p < 0,001$).

Il confronto tra le due malattie ha rivelato che SD ha prodotto più errori di AD sia in modalità visiva ($W = 150$; $p = 0,03$) che in modalità verbale ($W = 156,5$; $p < 0,04$).

Suoni di animali selvatici: AD ha prodotto più errori che controlli sia in modalità visiva ($W = 103,5$; $p = 0,01$) che in modalità verbale ($W = 85,5$; $p = 0,002$). SD ha prodotto più errori dei controlli in modalità visiva ($W = 131$; $p < 0,001$) e modalità verbale ($W = 16$; $p < 0,001$).

Il confronto tra le due malattie ha rivelato che SD e AD hanno funzionato in modo simile nella modalità visiva ($W = 169$; n.s.) mentre SD ha eseguito più errori di AD nella modalità verbale ($W = 63$; $p < 0,001$).

Tali risultati sono schematizzati nella tabella sottostante.

Tabella 11- Comparazione dei gruppi per la batteria sperimentale

	Kruskal-Wallis	Confronto tra i gruppi a coppie mediante test di Mann-Whitney-Wilcoxon
Produzione spontanea	$p < 0,001$	AD vs HC $p = 0,01$ SD vs HC $p < 0,001$ SD vs AD $p = 0,01$

Riconoscimento sonoro modalità visiva	p<0,001	AD vs HC = p<0,001 SD vs HC p<0,001 SD vs AD ns
Riconoscimento sonoro modalità verbale	p<0,001	HD vs HC p<0,001 SD vs HC p<0,001 SD vs AD p<0,001
Nel riconoscimento del suono modalità visiva: • Errori semantici, • Errori visivi, • errori non relati	p<0,001 p<0,001 p=0,002	AD vs HC ns. SD vs HC p< 0,001 SD vs AD p< 0,001 AD vs HC p< 0,001 SD vs HC p< 0,001 SD vs AD ns AD vs HC p< 0,001 SD vs HC p< 0,001 SD vs AD ns.
Nel riconoscimento del suono modalità verbale: • Errori semantici, • Errori visivi, • errori non relati	p<0,001 p<0,001 p<0,001	AD vs HC p<0,001 SD vs HC p<0,001 SD vs AD p<0,001 AD vs HC p<0,001 SD vs HC p<0,001 SD vs AD p=0,01 AD vs HC p<0,001 SD vs HC p<0,001 SD vs AD p<0,001
Riconoscimento del suono viventi in modalità visiva	p<0,001	AD vs HC p<0,001 SD vs HC p=0,001 SD vs AD ns.

Riconoscimento del suono non viventi in modalità verbale	p<0,001	AD vs HC p<0,001 SD vs HC p<0,001 SD vs AD =0,001
Riconoscimento del suono viventi in modalità visiva	p<0,001	AD vs HC p<0,001 SD vs HC p<0,001 SD vs AD p=0,04
Riconoscimento del suono non viventi in modalità verbale	p<0,001	AD vs HC p<0,02 SD vs HC p<0,001 SD vs AD p=0,001
Riconoscimento rumori ambientali modalità visiva	p<0,001	AD vs HC ns. SD vs HC p<0,001 SD vs AD p<0,001
Riconoscimento rumori ambientali modalità verbale	p<0,001	AD vs HC ns. SD vs HC p<0,001 SD vs AD p<0,001
Riconoscimento suoni veicoli modalità visiva	p<0,001	AD vs HC p<0,001 SD vs HC p<0,001 SD vs AD ns.
Riconoscimento suoni veicoli modalità verbale	p<0,001	AD vs HC ns. SD vs HC p<0,001 SD vs AD p<0,001
Riconoscimento suoni strumentali modalità visiva	p<0,001	AD vs HC p<0,001 SD vs HC p<0,001 SD vs AD ns.
Riconoscimento suoni strumentali modalità verbale	p<0,001	AD vs HC ns. SD vs HC p<0,001 SD vs AD p<0,02
Riconoscimento suoni di strumenti musicali modalità visiva	p<0,001	AD vs HC ns. SD vs HC p<0,001 SD vs AD p<0,001

Riconoscimento suoni di strumenti musicali modalità verbale	p<0,001	AD vs HC ns. SD vs HC p<0,001 SD vs AD p<0,001
Riconoscimento suoni di suoni umani modalità visiva	p<0,001	AD vs HC p=0,001 SD vs HC p<0,001 SD vs AD ns.
Riconoscimento suoni di suoni umani modalità verbale	p<0,001	AD vs HC p<0,001 SD vs HC p<0,001 SD vs AD ns.
Riconoscimento animali domestici modalità visiva	p<0,001	AD vs HC ns SD vs HC p<0,001 SD vs AD p>0,03
Riconoscimento animali domestici modalità verbale	p<0,001	AD vs HC p<0,001 SD vs HC p<0,001 SD vs AD p<0,04
Riconoscimento animali selvatici modalità visiva	p<0,001	AD vs HC p=0,01 SD vs HC p<0,001 SD vs AD ns
Riconoscimento animali selvatici modalità verbale	p<0,001	AD vs HC p=0,002 SD vs HC p<0,001 SD vs AD p<0,001

6.6 Conclusioni

Sia la SD che la AD sono delle demenze degenerative, ma come abbiamo potuto apprezzare nella trattazione differiscono per caratteristiche anatomo-patologiche, sintomatologiche, cliniche e di imaging. In entrambe le patologie comunque si può riscontrare un precoce interessamento del lobo temporale con possibile compromissione del lobo temporale anteriore (ATL) considerato sede della memoria semantica. Quest'ultima è disturbata in modo paradigmatico nella SD, mentre ciò non è altrettanto vero nella AD. C'è comunque da dire che l'AD seppur in primo luogo manifesta una degenerazione del lobo temporale mediale, questa poi si estende progressivamente ed irreversibilmente a tutta la corteccia.

Dunque, da tali considerazioni si potrebbe ipotizzare una perdita della memoria semantica in entrambe le patologie in esame caratterizzata da un gradiente di deficit maggiore nella SD rispetto alla AD.

Difatti ci siamo posti l'obiettivo di indagare e dimostrare la presenza di un deficit relativo alla memoria semantica sia nei pazienti con SD che di quelli con AD e se questo potesse essere dimostrato con questi nuovi strumenti neuropsicologici.

I pazienti reclutati e suddivisi nei gruppi sono omogenei per età, scolarità sesso e durata di malattia (Tabella 8). I pazienti reclutati nella loro fase lieve di patologia presentano un punteggio dell'MMSE simile ma con punteggi lievemente inferiori per il gruppo AD (IC di ad 24,0-26,2; IC di AD 20,1-23,8), mentre i controlli sani hanno ottenuto punteggi superiori.

Per quanto riguarda la valutazione dei test neuropsicologici i due gruppi sono simili ad eccezione di una peggiore presentazione linguistica per i pazienti con SD rispetto a quelli con AD, che hanno manifestato punteggi minori di denominazione, un maggior numero di anomalie, parafrasie semantiche fonemiche, mancati riconoscimenti, neologismi, nel *matching*, fluenza semantica e fluenza fonemica. Inoltre è emersa minore capacità di memoria per i pazienti con AD se confrontati con quelli con SD. Tale risultato risulta in linea con le evidenze scientifiche attuali.

Relativamente alla batteria sperimentale i gruppi SD e AD hanno ottenuto punteggi inferiori al controllo statisticamente significativi con una *p value* molto conservativa nella produzione verbale, sia SD che AD hanno avuto punteggi inferiori rispetto ai controlli ed in particolare SD punteggi inferiori rispetto ad AD.

Questi risultati sono in parte presenti anche nel riconoscimento dei suoni nella modalità visiva e nella modalità verbale, infatti è presente una maggiore produzione di errori da parte dell'SD se confrontato con l'AD per il riconoscimento dei suoni in modalità verbale ma tale reperto non risulta nella modalità visiva. Questo ci permette di dire che sia nella SD che nella AD è presente un deficit di riconoscimento dei suoni ambientali.

In ogni sottocategoria sia AD che SD hanno ottenuto punteggi minori sia in forma visiva che in forma verbale rispetto ai controlli sani ed eccezione di AD che ha ottenuto punteggi simili ai controlli: nel riconoscimento di suoni ambientali sia nella forma visiva che verbale, nel riconoscimento dei suoni di veicoli in forma verbale, nel riconoscimento dei suoni degli

strumenti in forma verbale, nel riconoscimento dei suoni degli animali domestici in forma visiva e verbale. Da questo possiamo dedurre che la valutazione del riconoscimento dei suoni ambientali in forma verbale risulta meno idonea per il riconoscimento di AD rispetto al controllo sano.

Se confrontati AD e SD questi mostrano un deficit maggiore nel gruppo SD rispetto all'altro ad eccezione del riconoscimento dei suoni modalità visiva, riconoscimento di viventi in modalità visiva, del riconoscimento dei suoni dei veicoli modalità visiva, riconoscimento dei suoni degli strumenti modalità visiva, riconoscimento dei suoni umani modalità visiva e verbale, riconoscimento dei suoni di animali servatici modalità visiva.

Pare opportuno sottolineare che la SD ha sempre evidenziato una compromissione della memoria semantica evidenziabile attraverso i punteggi ottenuti con la batteria sperimentali se confrontati con i controlli sani ottenendo una *p value* estremamente significativa ($p < 0,001$). Questo dimostra che la SD, in linea con le conoscenze attuali dimostra un deficit semantico importante che può essere evidenziato con la nostra nuova batteria sperimentale, sia di produzione verbale che di riconoscimento dei suoni, forma visiva e verbale. Ma, se questo è vero nella totalità dei casi della SD, non è altrettanto vero per la AD, che comunque non è totale, infatti in alcuni riconoscimenti dei suoni in forma verbale sono simili ai controlli. Confrontando la SD e la AD esistono differenze significative che non sono riscontrabili però tramite riconoscimento dei suoni in forma visiva. Da queste osservazioni, verosimilmente nella AD esiste una compromissione della memoria semantica che non risulta completa e comunque minore rispetto alla SD. Possiamo concludere quindi che in linea generale esiste un gradiente della funzione semantica tra pazienti sani, pazienti AD e SD ($HC > AD > SD$).

Alla luce di ciò, la nuova batteria sperimentale di produzione verbale e riconoscimento dei suoni ambientali, risulta un valido strumento nella valutazione e monitoraggio di demenze degenerative quali la SD e la AD. Nella pratica clinica, comunque, si potrebbe consigliare l'utilizzo della produzione verbale, in quanto si è dimostrata avere una capacità discriminatoria migliore rispetto all'altra e da non sottovalutare, un tempo di esecuzione del test più consono ad una valutazione routinaria, meno di 10 minuti per l'esecuzione.

7 Bibliografia

Allan CL, Behrman S, Ebmeier KP, et al. Diagnosing early cognitive decline-When, how and for whom? Maturitas 2017.

Allison B. Reiss, Hirra A. Arain, Mark M. Stecker, Nicolle M. Siegart and Lora J. Kasselmann Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. December 17, 2017.

Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2015.

Andrea S, Berti A, Bottini G. Manuale Di Valutazione Neuropsicologica dell'adulto. Manuali. Bologna: il Mulino; 2016.

Badre, D., Poldrack, R. A., Paré-Blagoev, E. J., Insler, R. Z. & Wagner, A. D. Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. Neuron 47, 2005.

Barletta-Rodolfi C, Gasparini F, Ghidoni E. Kit Del Neuropsicologo Italiano. Milano: Dynamicom Edizioni; 2011.

Belleville S, Fouquet C, Duchesne S, et al. Detecting early preclinical alzheimer's disease via cognition, neuropsychiatry, and neuroimaging: qualitative review and recommendations for testing. J Alzheimers Dis 2014.

Berker EA, Berker AH, Smith A. Translation of Broca's 1865 report. Localization of speech in the third left frontal convolution. Arch Neurol 1986.

Bianchi A, Dai Pra M. Twenty years after Spinnler and Tognoni: new instruments in the Italian neuropsychologists toolbox. Neurol Sci 2008.

Bianchi G, Gasparini M, Caffari B, et al. L'uso degli strumenti neuropsicologici nell'ambito del Progetto Cronos. Use of neuropsychological tests in the Cronos Project. Ann Ist Super Sanita 2005.

Blauwendraat C, Wilke C, Simón-Sánchez J, et al. The wide genetic landscape of clinical frontotemporal dementia: Systematic combined sequencing of 121 consecutive subjects. Genet Med. 2018.

Broca P. Remarques sur le siege de la faculte langage articule; suivies d'une observation d'aphemie. Bull Soc Anat 1861.

Broca P. SUR Le siége de la faculté Du langage articulé. Bmsap 1865;6:377–93. 8 Ferrier D. Functions of the brain. New York: G.P. Putnams & Sons, 1876. 9 Wernicke C. Der aphasische symptomtencomplex. Breslau: Cohn and Weigert, 1874.

Brown J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Jun;86(6):680-5. doi: 10.1136/jnnp-2014-309086. Epub 2014 Nov 19. The use and misuse of short cognitive tests in the diagnosis of dementia.

Burrell JR, Piguet O. Lifting the veil: how to use clinical neuropsychology to assess dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015.

Burrell JR, Piguet. Lifting the veil: how to use clinical neuropsychology to assess dementia. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Mar 26.

Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G, et al. The Mental Deterioration Battery: Normative Data, Diagnostic Reliability and Qualitative Analyses of Cognitive Impairment. Eur Neurol. 1996.

Cerami C, Marcone A, Galimberti D, Villa C, Fenoglio C, Scarpini E, Cappa SF. Novel missense progranulin gene mutation associated with the semantic variant of primary progressive aphasia. J Alzheimers Dis. 2013.

Charles R. Marshall, Chris J. D. Hardy, Anna Volkmer, Lucy L. Russell, Rebecca L. Bond, Philip D. Fletcher, Camilla N. Clark, Catherine j. Mummery, Jonathan M. Schott, Martin N. Rossor, Nick C. Fox, Sebastian J. Crutch, Jonathan D. Rohrer, Jason D. Warren. Primary progressive aphasia: a clinical approach. 1 February 2018.

Chen K, Ding J, Lin B, Huang L, Tang L, Bi Y, Han Z, Lv Y, Guo Q. The neuropsychological profiles and semantic-critical regions of right semantic dementia. Neuroimage Clin. eCollection 2018.

Chow ML, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Johnson JK. Sound naming in neurodegenerative disease. Brain Cogn. 2010.

Davies RR, Hodges JR, Kril JJ, Patterson K, Halliday GM, Xuereb JH. The pathological basis of semantic dementia. *Brain*. 2005.

Di Fiandra T, Canevelli M, Di Pucchio A, et al. The Italian dementia national plan. Commentary. *Ann Ist Super Sanita* 2015.

Di Pucchio A, Di Fiandra T, Marzolini F, et al. Survey of health and social-health services for people with dementia: methodology of the italian national project. *Ann Ist Super Sanita* 2017.

Dietz B, Kohl S, Mayer J, Metzger C, Förstl H, Diehl-Schmid J. Impaired recognition of environmental sounds in patients with dementia : I can hear but I do not understand. *Gerontol Geriatr*. 2018 Jul.

Draper B, Bowring G, Thompson C, et al. Stress in caregivers of aphasic stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2007

Elisabetta Ladavas, AnnaBerti. *Neuropsicologia*. Terza edizione. Manuali. Il Mulino; 2016.

Epperly T, Dunay MA, Boice JL. Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms. *Am Fam Physician*. 2017 Jun 15.

Eustache F, Lambert J, Cassier C, Dary M, Rossa Y, Rioux P, Viader F, Lechevalier B. Disorders of auditory identification in dementia of the Alzheimer type. *Cortex*. 1995 Mar.

Feneberg E, Gray E, Ansorge O, Talbot K, Turner MR. Towards a TDP-43-Based Biomarker for ALS and FTL D. *Mol Neurobiol*. 2018.

Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, Tariot PN, Silverman JM, Clark CM, Welsh-Bohmer KA, Heyman A Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement*. 2008 Mar.

Fletcher PD, Nicholas JM, Downey LE, et al. A physiological signature of sound meaning in dementia. *Cortex*. 2016.

Fletcher PD, Nicholas JM, Downey LE, Golden HL, Clark CN, Pires C, Agustus JL, Mummery CJ, Schott JM, Rohrer JD, Crutch SJ, Warren JD. A physiological signature of sound meaning in dementia. *Cortex* 2016.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Rozzini R, Trabucchi M. Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. *Eur J Neurol*. 1996.

Francis T. Hane, Morgan Robinson, Brenda Y. Lee, Owen Baib, Zoya Leonenko, and Mitchell S. Alberta. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment, *J Alzheimers Dis*. 2017.

G. Stevens, S. Flaxman, E. Brunskill, M. Mascarenhas, C.D. Mathers, M. Finucane, et al., Global and regional hearing impairment prevalence: an analysis of 42 studies in 29 countries, *Eur. J. Public Health* 23, 2013.

Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med*. 2018.

Gamboz N, Coluccia E, Iavarone A, Brandimonte MA. Normative data for the Pyramids and Palm Trees Test in the elderly Italian population. *Neurol Sci*. 2009.

Garre-Olmo J, Flaqué M, Gich J, Osuna T, Turbau J, Vallmajó N, et al. A clinical registry of dementia based on the principle of epidemiological surveillance. *BMC Neurol* 2009.

Golden HL, Downey LE, Fletcher PD, et al. Identification of environmental sounds and melodies in syndromes of anterior temporal lobe degeneration. *J Neurol Sci*. 2015.

Golden HL, Downey LE, Fletcher PD, Mahoney CJ, Schott JM, Mummery CJ, Crutch SJ. Identification of environmental sounds and melodies in syndromes of anterior temporal lobe degeneration. *J Neurol Sci*. 2015.

Goll JC, Crutch SJ, Loo JHY, et al. Non-verbal sound processing in the primary progressive aphasia. *Brain*. 2010.

Goll JC, Crutch SJ, Loo, et al. Non-verbal sound processing in the primary progressive aphasia. *Brain*. 2010.

Goll JC, Kim LG, Hailstone JC, et al. Auditory object cognition in dementia. *Neuropsychologia*. 2011.

Goll JC, Ridgway GR, Crutch SJ, Theunissen FE, Warren JD. Nonverbal sound processing in semantic dementia: A functional MRI study. *Neuroimage*. 2012.

Goll JC, Kim LG, Hailstone JC, Lehmann M, Buckley A, Crutch SJ, Warren JD. Auditory object cognition in dementia. *Neuropsychologia*. 2011 Jul.

Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011.

Graff-Radford J, Josphe KA, Parisi JE, Dickson DW, Giannini C, Boeve BF. Globular Glial Tauopathy Presenting as Semantic Variant PPA. *JAMA Neurol*. 2016.

H. Niua, I. Álvarez-Álvarez, F. Guillén-Grimaa. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis Aguinaga-Ontoso a Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra, Pamplona, Navarra, España b Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona, Navarra, España c Medicina Preventiva, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España. 27 feb. 2016.

H.H. Meeter, MD, Everard G. Vijverberg, MD, Marta Del Campo, PhD, Annemieke J.M. Rozemuller, MD, Laura Donker Kaat, MD, Frank Jan de Jong, MD, Wiesje M. van der Flier, PhD, Charlotte E. Teunissen, PhD, John C. van Swieten, MD, and Yolande A.L. Pijnenburg, MD Clinical value of neurofilament and phospho-tau/tau ratio in the frontotemporal dementia spectrum, *Neurology*® 2018.

Hage SR, Nieder A. Dual neural network model for the evolution of speech and language. *Trends in Neurosciences* 2016.

Hardy CJD, Marshall CR, Golden HL, et al. Hearing and dementia. *J Neurol*. 2016.

Haward D, Patterson K. The Pyramids and Palm Trees Test. Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company; 1992.

Haynes SN, Lench HC. Incremental validity of new clinical assessment measures. *Psychol Assess* 2003.

Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimers disease. *Eur J Neurol* 2010.

Jeon HA, Lee KM. Diagnostic utility of sound naming in early Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009.

Johnson JK, Chow ML. *Hearing and Music in Dementia*. Vol 129. 1st ed. Elsevier B.V.; 2015.

Kehoe EG, McNulty JP, Mullins PG, Bokde AL. Advances in MRI biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Biomark Med*. 2014.

Klimova B, Novotny M, Kuca K. Semantic Dementia: A Mini-Review. *Mini Rev Med Chem*. 2018.

Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine in treating the cognitive symptoms of dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018.

Lambon Ralph MA, Howard D. Gogi aphasia or Semantic dementia? Simulating and assessing poor verbal comprehension in a case of progressive fluent aphasia. *Cogn Neuropsychol*. 2000.

Landin-Romero R, Tan R, Hodges JR, Kumfor F. An update on semantic dementia: genetics, imaging, and pathology. *Alzheimers Res Ther*. 2016.

Le Ber I, Camuzat A, Guillot-Noel L, Hannequin D, Lacomblez L, Golfier V, Puel M, Martinaud O, Deramecourt V, Rivaud-Pechoux S, et al. C9ORF72 repeat expansions in the frontotemporal dementias spectrum of diseases: a flow-chart for genetic testing. *J Alzheimers Dis*. 2013.

Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, et al. Screening for cognitive impairment in older adults: a systematic review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2013.

Lin PH, Chen HH, Chen NC, et al. Anatomical correlates of non-verbal perception in dementia patients. *Front Aging Neurosci*. 2016.

Lu PH, Lee GJ. The role of neuropsychology in the assessment of the cognitively impaired elderly. *Neurol Clin* 2017.

Maruta C, Guerreiro M, de Mendonca A, et al. The use of neuropsychological tests across Europe: the need for a consensus in the use of assessment tools for dementia. *Eur J Neurol* 2011.

Mathews M, Abner E, Kryscio R, et al. Diagnostic accuracy and practice effects in the national alzheimers coordinating center uniform data set neuropsychological battery. *Alzheimers Dement* 2014.

Matsuda H. MRI morphometry in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2016 Jan 23.

McGeer PL, McGeer E. Conquering Alzheimer's Disease by Self Treatment. *J Alzheimers Dis.* 2018.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimers disease. *Alzheimers Dement*, 2011.

Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol* 2014.

Mesulam MM. Primary progressive aphasia--differentiation from Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1987.

Mesulam MM. Principles of behavioral and cognitive neurology. 2nd edn. Oxford, New York: Oxford University Press, 2000.

Michael O'Sullivan, Sonia Brownsett and David Copland Language and language disorders: neuroscience to clinical practice 2019 Oct; 19(5): 380–388. 2019 Jul 26.

Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimers Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of alzheimer's disease. *Neurology* 1989.

Ngo J, Holroyd-Leduc JM. Systematic review of recent dementia practice guidelines. *Age Ageing* 2015.

Norris D. Short-term memory and long-term memory are still different. *Psychol Bull.* Epub 2017.

Peelle JE, Grossman M. Language processing in frontotemporal dementia: A brief review. *Linguist Lang Compass.* 2008.

Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prima M. World Alzheimer Report 2015 The global impact of dementia an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. URL: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015>.

Q. Huang, J. Tang, Age-related hearing loss or presbycusis, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010.

Raggi A, Tasca D, Ferri R. A brief essay on non-pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Rev Neurosci.* 2017 Jul 26.

Ralph Ma, Howard D. Gogi aphasia or semantic dementia? Simulating and assessing poor verbal comprehension in a case of fluent aphasia. *Cogn Neuropsychol.* 2000 Jul.

Ralph MA, Jefferies E, Patterson K, Rogers TT. The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Jan.

Raschetti R, Maggini M, Sorrentino GC, et al. A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in alzheimer's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2005.

Recanzone GH, Sutter ML. The Biological Basis of Audition. *Annu Rev Psychol.* 2008.

ReDeGi. Memòria anual. Registre de Demències de Girona (2016). URL: http://www.ias.cat/adjunts/files/Memoria ReDeGi2016_intranet.pdf.

Renoult L, Rugg MD. An historical perspective on Endel Tulving's episodic-semantic distinction *Neuropsychologia.* 2020 Jan 30.

Risacher SL, Saykin AJ. Neuroimaging in aging and neurologic diseases. *Handb Clin Neurol.* 2019.

Robinson L, Tang E, Taylor JP. BMJ.Dementia: timely diagnosis and early intervention. 2015 Jun 16.

Savage S, Hsieh S, Leslie F, Foxe D, Piguet O, Hodges JR. Distinguishing subtypes in primary progressive aphasia: application of the Sydney Language Battery. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013.

Shenouda M, Zhang AB, Weichert A, Robertson J. Mechanisms Associated with TDP-43 Neurotoxicity in ALS/FTLD. In: Sattler R, Donnelly C, eds. *RNA Metabolism in Neurodegenerative Diseases*. Vol 20. *Advances in*. Springer, Cham; 2018.

Simulating and assessing poor verbal comprehension in a case of progressive fluent aphasia. *Cogn Neuropsychol*. 2000.

Snodgrass JG, Vanderwart M. A Standardized Set of 260 Pictures: Norms for Name Agreement, Image Agreement, Familiarity, and Visual Complexity. *J Exp Psychol Hum Learn Mem*. 1980.

Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain*. 2004.

Snowden JS, Harris JM, Thompson JC, Kobylecki C, Jones M, Richardson AM, Neary D. Semantic dementia and the left and right temporal lobes. *Cortex*. 2018 Oct.

Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, et al. EFNS-ENS guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol* 2012.

Sorrentino GC, Caffari B, Vanacore N, et al. The characteristics of alzheimer's disease units in relation to neuropsychological tests. *Ann Ist Super Sanita* 2005.

Tan RH, Shepherd CE, Kril JJ, et al. Classification of FTL-D-TDP cases into pathological subtypes using antibodies against phosphorylated and non-phosphorylated TDP43. *Acta Neuropathol Commun*. 2014.

Tan RH, Wong S, Kril JJ, et al. Beyond the temporal pole: Limbic memory circuit in the semantic variant of primary progressive aphasia. *Brain*. 2014.

Taylor LM, McMillan PJ, Liachko NF, Strovas TJ, Ghetti B, Bird TD, Keene CD, Kraemer BC Pathological phosphorylation of tau and TDP-43 by TTBK1 and TTBK2 drives neurodegeneration. *Mol Neurodegener.* 2018 Feb 6.

Thompson SA, Patterson K, Hodges JR. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: Behavioral-cognitive implications. *Neurology.* 2003.

Thompson-Schill, S. L., Desposito, M., Aguirre, G. K. & Farah, M. J. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1997.

Tulving, E. Précis of Elements of episodic memory. *Behavioral and Brain Sciences.* 1984.

Valotassiou V, Malamitsi J, Papatriantafyllou J, Dardiotis E, Tsougos I, Psimadas D, Alexiou S, Hadjigeorgiou G, Georgoulas P. SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med.* 2018 Nov.

Wagner, A. D., Pare-Blagoev, E. J., Clark, J. & Poldrack, R. A. Recovering meaning: left prefrontal cortex guides controlled semantic retrieval. *Neuron* 2001.

Weintraub S, Salmon D, Mercaldo N, et al. The Alzheimers Disease Centers uniform Data Set (UDS): the neuropsychologic test battery. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009.

Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM, Winblad B, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's Dement* 2017.

Zarino B, Crespi M, Launi M, Casarotti A. A new standardization of semantic verbal fluency test. *Neurol Sci.* 2014.

Zarino B, Crespi M, Launi M, Casarotti A. A new standardization of semantic verbal fluency test. *Neurol Sci.* 2014.

Zetterberg H. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease—An update. *J Neurosci Methods.* 2019.

8 Ringraziamenti

Siamo giunti alla conclusione, la fine di un percorso, ma come sempre l'inizio di uno ben più ampio.

Desidero ringraziare, prima tra tutti, la Professoressa Simona Luzzi, senza la quale non avrei potuto scrivere questa tesi, ma allo stesso tempo anche il giovane neurologo Andrea Plutino che mi ha aiutato nelle prime fasi di raccolta dati e mi ha istruito a come eseguire un test neuropsicologico volto ad indagare il profilo semantico. Desidero ringraziare l'attuale primario del reparto, il Professore Silvestrini Mauro, grande professionista e docente, umano nelle relazioni e capace di indurre la voglia di conoscere tramite l'insegnamento. Desidero ringraziare i miei compagni di corso che mi hanno accompagnato in questi 6 anni, ai quali devo forse i momenti più belli della mia vita. Mi avete accompagnato e spero ce non ci separeremo ora, anche se so che ognuno seguirà la propria strada spero che in qualche modo ci terremo in contatto.

Voglio dare un ringraziamento speciale ai miei "amichetti love" con i quali ho spesso studiato e preparato gli esami. In particolare, ringrazio Eliana; penso di aver passato più ore con lei che con tutti gli altri messi insieme in questi anni. E' pratica comune all'università di medicina studiare in gruppo o meglio in coppia. Questo serve per un confronto di opinioni, e soprattutto per aiutarsi vicendevolmente in uno studio metodico e costante, non solo dal profilo didattico ma anche da quello forse più complesso, quello emozionale.

Voglio ringraziare la mia ragazza Margherita, che mi ha sempre voluto bene e che mi ha sempre sostenuto e mi sostiene tutt'ora e c'è stata sempre sia nei momenti belli ma anche in quelle situazioni non proprio felici. Ringrazio anche i miei amici, dei quali non mi devo scordare. La cura interiore dell'anima deve affidarsi anche a legami sociali stretti, profondi e genuini che possono permettere un giusto equilibrio psico-fisico.

Ringrazio i miei genitori che ci sono sempre, che mi aiutano economicamente e che mi hanno permesso di studiare in questa facoltà, che mi hanno permesso di plasarmi a mio piacimento e inseguire i miei sogni.

Ringrazio me stesso per l'impegno che ho dedicato agli studi e spero di mantenere sempre. Spero che questa passione non vada scemando ma anzi cresca ancora di più per un bene maggiore, per aiutare gli altri, per aiutare chi sta male.

Per ultima ringrazio mia madre, che nei suoi momenti di follia forse mi ha insegnato qualcosa.