



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE**

**Profilo psicologico della malattia di Alzheimer e delle sue varianti:
frontale, logopenica e atrofia corticale posteriore**

Relatrice:

Prof.ssa Annalena Venneri

Correlatrice:

Dott.ssa Micaela Mitolo

Controrelatore:

Prof. Paolo Caffarra

Laureanda:

*Alessia Careddu
324755*

ANNO ACCADEMICO

2022-2023

Indice

ABSTRACT.....	1
Introduzione.....	2
Capitolo 1 La Malattia di Alzheimer.....	5
1.1 Profilo neuropsicologico della malattia di Alzheimer.....	5
1.2 Difetti di memoria.....	12
1.3 Difficoltà nel linguaggio.....	13
1.4 Deficit nelle funzioni esecutive.....	16
1.5 Compromissione delle abilità visuospaziali.....	17
1.6 Sintomi comportamentali e psicologici.....	18
Capitolo 2 La variante comportamentale, Frontale, della Malattia di Alzheimer.....	21
2.1 Profilo neuropsicologico della variante Frontale.....	21
2.2 Biomarcatori e neuroimaging.....	22
2.3 Funzioni esecutive e cambiamenti comportamentali.....	23
Capitolo 3 La variante linguistica, Logopenica, della Malattia di Alzheimer.....	25
3.1 Profilo neuropsicologico della variante Logopenica.....	25
3.2 Comunicazione e linguaggio.....	30
3.3 Deficit fonologico di fondo.....	31
3.4 Non solo deficit linguistici.....	32

Capitolo 4 La variante visiva, (Posterior Cortical Atrophy-PCA), della Malattia di	
Alzheimer	34
4.1 Profilo neuropsicologico della variante visiva (PCA).....	34
4.2 Deficit visivi e non visivi.....	38
4.3 Deficit della lettura.....	40
4.4 Deficit della consapevolezza nello spazio.....	42
Conclusioni	44
Bibliografia	48
Immagini	64

ABSTRACT

Questo elaborato ha lo scopo di descrivere il profilo neuropsicologico della malattia di Alzheimer e delle sue tre varianti frontale, logopenica e visiva (anche nota come atrofia corticale posteriore, PCA), attraverso una revisione esaustiva della letteratura, articoli scientifici e libri di testo, esaminando gli aspetti salienti delle manifestazioni cognitive legate a ciascun fenotipo clinico e mettendo in luce le differenze e le peculiarità che li distinguono.

Complessivamente, questa ricerca contribuisce alla comprensione approfondita dei profili neuropsicologici della malattia di Alzheimer e delle sue varianti e offre una prospettiva completa e informata basata su questa complessa patologia fornendo una base per ulteriori sviluppi nella ricerca in campo neuropsicologico e delle neuroscienze.

ABSTRACT

This study aims to review the neuropsychological profile of Alzheimer's disease and its three variants: frontal, logopenic, and visual (also known as posterior cortical atrophy, PCA), through a comprehensive review of the literature, scientific articles, and textbooks, examining the key aspects of cognitive manifestations associated with each clinical phenotype and highlighting the differences and peculiarities that set them apart.

Overall, this review contributes to an in-depth understanding of the neuropsychological profiles of Alzheimer's disease and its variants, offering a comprehensive and informed perspective based on this complex pathology, providing a foundation for further developments in research in the field of neuropsychology and neuroscience.

Introduzione

La malattia di Alzheimer è la più comune causa di demenza, si stima tra il 50/70% di tutti i decadimenti cognitivi, nonché la più comune tra la popolazione anziana, ma può manifestarsi anche precocemente in pazienti di giovane età (Lane C.A., Hardy J., Schott J.M., 2018).

Il termine deriva dallo psichiatra e neuropatologo tedesco Alois Alzheimer il quale, per la prima volta, intorno al 1909, presentò il caso clinico di questa condizione e ne delineò gli aspetti istopatologici chiave (Alzheimer, 1907).

È una patologia degenerativa del sistema nervoso centrale, progressivamente invalidante, caratterizzata dal deterioramento delle funzioni cognitive ad un livello tale da interferire col normale svolgimento delle attività quotidiane, si manifesta attraverso l'accumulo anomalo di una proteina chiamata beta-amiloide mal ripiegata, formando delle placche chiamate A β , e dall'aggregazione della proteina tau che crea grovigli noti come neurofibrillari (Manzoni, Gian Camillo, e Paola Torelli, 2012). Questi processi portano a cambiamenti neurodegenerativi che influenzano la memoria e le funzioni esecutive, tutto ciò si traduce in difficoltà nella capacità di ricordare informazioni e di svolgere attività complesse, può anche causare disturbi del linguaggio, dell'attenzione e delle abilità visuospatiali (Salmon D.P., Bondi M.W., 2009).

La malattia di Alzheimer e le sue varianti rappresentano un complesso e affascinante campo di studio, nonché una delle sfide più significative nel campo della neuropsicologia e delle neuroscienze. Infatti tra le sue molteplici sfaccettature, le varianti specifiche di questa patologia suscitano un interesse crescente in quanto mettono in evidenza la complessità delle alterazioni cognitive e neurali che possono manifestarsi, mostrando un profilo neuropsicologico affascinante e ineguagliabile.

Nel corso degli anni, gli studiosi hanno individuato diverse varianti di questa malattia, ciascuna con caratteristiche distintive e profili cognitivi specifici.

La variante frontale dell'Alzheimer è caratterizzata da un precoce coinvolgimento delle aree frontali e temporali del cervello, che porta a disturbi del comportamento e del linguaggio. La variante logopenica, d'altra parte, è spesso associata a difficoltà nel linguaggio fluente e nella denominazione, mentre l'atrofia corticale superiore (PCA), considerata anch'essa una variante atipica dell'Alzheimer, si caratterizza per la degenerazione delle aree visive e spaziali, portando a disturbi visuospatiali e visuoperceptivi (Crutch S.J., Schott J.M., Rabinovici G.D., Murray M., Snowden J.S., Van Der Flier W.M., et al., 2017; Graff-Radford J., Yong K.X.X., Apostolova L.G., et al., 2021).

Avere una panoramica completa sulla malattia di Alzheimer e le sue varianti, con un'enfasi particolare sulla loro diagnosi differenziale, sulla valutazione neuropsicologica e sulle recenti scoperte nelle neuroscienze, è fondamentale non solo per una migliore comprensione della diversità clinica dell'Alzheimer, ma anche per l'identificazione di marcatori distintivi e precoci che possano guidare una diagnosi accurata (Pino, 2017).

Nella diagnosi e valutazione della Malattia di Alzheimer, giocano un ruolo cruciale anche i metodi di neuroimmagine, i quali ci forniscono informazioni più dettagliate sulla struttura e funzione del cervello. Tra i metodi più utilizzati nella diagnosi di Alzheimer troviamo la PET (Tomografia a Emissione di Positroni), la MR (Risonanza Magnetica), fMRI (Risonanza Magnetica Funzionale) e l'Analisi del liquido cerebrospinale (Mazza et.al., 2011).

Difatti, la presente tesi si propone di contribuire a questa linea di ricerca, analizzando le caratteristiche cliniche, cognitive e neurali dell'Alzheimer e delle sue varianti fronto-temporale, logopenica e PCA.

Attraverso questa indagine, ci auguriamo di portare alla luce gli aspetti ancora poco esplorati

di questa complessa malattia, con lo scopo fornire spunti per approfondimenti futuri nel campo della neuropsicologia e delle neuroscienze.

CAPITOLO 1

LA MALATTIA DI ALZHEIMER

1.1 Profilo neuropsicologico della malattia di Alzheimer

Questo capitolo, dopo un breve excursus sulla storia della Malattia di Alzheimer e la sua scoperta, esplora i criteri utilizzati per la diagnosi clinica della Malattia di Alzheimer, compresi quelli definiti dall'American Psychiatric Association (APA) e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Inoltre, vengono esaminati i principali deficit neuropsicologici associati alla malattia nella sua manifestazione clinica tipica, evidenziando le alterazioni in diverse aree cognitive.

Secondo il "Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali" (DSM-5) dell'APA, la diagnosi di Alzheimer richiede la presenza di deterioramento cognitivo sostanziale, incluso il declino della memoria, associato ad almeno un'altra area cognitiva, come il linguaggio, l'attenzione o le funzioni esecutive ed è necessario che tali deficit interferiscano significativamente con le attività quotidiane del soggetto (DSM-5).

La Malattia di Alzheimer è una patologia neurodegenerativa cronica che colpisce principalmente la popolazione anziana, infatti rappresenta la patologia cerebrale prevalente, che dà luogo a un declino cognitivo nell'età adulta, colpendo approssimativamente fino all'8% della popolazione intorno ai 70 anni (OMS).

Per quanto riguarda i cenni storici sulla Malattia di Alzheimer e la sua scoperta, Alois Alzheimer nel 1907 descrisse un caso di demenza, la cui peculiarità si rifletteva sul fatto che la paziente in questione, Auguste Deter, aveva appena 51 anni e presentava allucinazioni, disorientamento e deliri di gelosia per il marito.

La giovane età della paziente impediva la diagnosi di demenza senile, pertanto il suo caso venne classificato con il termine "demenza presenile", mentre oggi sono identificati come casi di Demenza di Alzheimer (Tarquini et al., 2014).

Alla morte di Auguste Deter, a 56 anni, Alois Alzheimer esaminò il suo cervello e tale esame rivelò un notevole ridimensionamento della massa cerebrale e la presenza di placche amiloidi, ora associate alla demenza di Alzheimer (Cipriani et al., 2011).

Successive ricerche coinvolsero altri tre pazienti e furono condotte insieme al dottor Perusini, suo allievo italiano, che distinse la demenza senile da quella presenile (Macchi, Brahe e Pomponi, 1997).

Nel 1911, Emil Kraepelin, nel suo manuale di psichiatria, etichettò la demenza, che considerava presenile, come "Disturbo di tipo Alzheimer" (Borri, 2012).

Pertanto questa condizione costituisce un quadro neuropatologico complesso, caratterizzato dall'accumulo di aggregati di beta-amiloide e proteine tau anormalmente fosforilate all'interno del cervello (Selkoe e Hardy, 2016). Tali aggregati avviano una serie di modifiche sinaptiche e di alterazioni nella plasticità a lungo termine (LTP), determinando progressivamente la degenerazione neuronale e una vasta gamma di disturbi cognitivi che si manifestano in diverse fasi lungo un continuum. Infatti, il fulcro della diagnosi della malattia di Alzheimer, secondo una recente ricerca condotta dal National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA), consiste nell'insieme di alterazioni patologiche che emergono dai biomarcatori A β e proteina Tau, accompagnate dall'identificazione di segni di deterioramento neuronale attraverso l'utilizzo di tecniche di neuroimaging (Jack C.R. Jr et al., 2018).

Il biomarcatore β -amiloide ($A\beta$), secondo l'Ipotesi dell'Amiloide, è il fattore principale alla base della demenza legata alla malattia di Alzheimer, pertanto il peptide $A\beta$ accumulato costituisce la componente chiave delle placche senili ed è prodotto dalla frammentazione proteica di una glicoproteina più grande chiamata proteina precursore dell'amiloide (APP) (G. Chen et al., 2017).

La proteina tau, invece, è responsabile della formazione dei grovigli neurofibrillari all'interno delle cellule, che sono un tratto distintivo della demenza da malattia di Alzheimer. La presenza di tau può essere identificata attraverso la misurazione della concentrazione di tau totale (t-tau) e di tau fosforilata (p-tau) nel liquido cerebrospinale (CSF), oppure può essere visualizzata tramite una scansione PET utilizzando specifici radiotraccianti (Mattsson et al., 2018).

Uno dei pilastri nella comprensione di questa condizione è l'analisi del profilo neuropsicologico, che rivela le alterazioni cognitive, comportamentali e funzionali tipiche della malattia.

Nelle prime fasi della Malattia di Alzheimer, si riscontrano spesso sottili ma significativi cambiamenti a livello cognitivo, quali difficoltà nella memoria episodica, che è la capacità di memorizzare e recuperare informazioni specifiche relative a eventi e situazioni personali, dunque nella memorizzazione di nuove informazioni, e ciò si riflette in una difficoltà nel ricordare eventi recenti, appuntamenti o conversazioni. L'attenzione, insieme alle abilità motorie, può essere relativamente preservata rispetto ad altre funzioni cognitive, ma possono emergere difficoltà nella pianificazione e nell'organizzazione delle attività quotidiane (Bianchetti e Trabucchi, 2010).

Con l'andare avanti del tempo, le alterazioni cognitive diventano più evidenti e si estendono a una gamma più ampia di funzioni, in primis la compromissione della memoria recente diventa più evidente, iniziando a coinvolgere anche la memoria episodica a lungo termine.

I pazienti possono iniziare a presentare difficoltà nel linguaggio, iniziano a manifestarsi situazioni in cui i pazienti non riescono a ricordare il nome di oggetti familiari mostrando errori nella denominazione, emergono anche difficoltà nella comprensione, causando problemi nell'interpretare istruzioni complesse. Inoltre, si possono verificare deficit nell'abilità visuospatiale, rendendo difficile eseguire compiti come l'orientamento in uno spazio noto, ad esempio la propria casa (Alastra, 2016).

Col progredire della malattia i deficit nelle abilità motorie diventano più evidenti, i pazienti possono sperimentare difficoltà nella coordinazione fine, la stabilità durante la deambulazione può diminuire, la marcia può diventare più incerta e vacillante e può presentarsi una riduzione della lunghezza dei passi (Cosentino et al., 2020).

Nella fase più avanzata della malattia, il profilo neuropsicologico diviene sempre più compromesso, ormai la memoria è fortemente intaccata, i pazienti possono perdere la capacità di riconoscere volti familiari, inclusi quelli dei loro cari, i ricordi autobiografici possono essere persi, inoltre potrebbero non riuscire a identificare correttamente il proprio passato o le persone significative della loro vita. Il linguaggio si riduce notevolmente, con la progressiva perdita delle abilità verbali e la tendenza a utilizzare espressioni sempre più semplici, i pazienti si affidano sempre di più alle espressioni facciali e gesti, come mezzo comunicativo. Per quanto riguarda l'attenzione, spesso è gravemente compromessa, infatti diviene molto limitata e instabile, spesso i pazienti spostano l'attenzione da un oggetto all'altro senza uno scopo apparente, possono avere difficoltà a rispondere a segnali esterni o a seguire istruzioni semplici, rendendo difficile anche l'interazione con l'ambiente circostante. Anche le abilità

motorie peggiorano notevolmente, i pazienti possono avere difficoltà a camminare in modo indipendente e potrebbero richiedere assistenza per la mobilità, la coordinazione fine può essere ulteriormente deteriorata, rendendo difficile anche compiti semplici come mangiare con posate, inoltre possono emergere rigidità muscolare e perdita del controllo dei movimenti fino ad avere difficoltà a riuscire a mantenere una postura eretta (Pucci, 2004).

Le abilità visuospatiali risultano notevolmente compromesse, tanto che i pazienti possono avere difficoltà a riconoscere oggetti comuni o a identificare la funzione di strumenti familiari, la capacità di navigare in ambienti noti può essere persa, e i pazienti possono diventare facilmente confusi riguardo alla posizione e all'orientamento, inoltre possono avere difficoltà a indossare i vestiti correttamente o a utilizzare utensili, in modo appropriato, quindi può esserci la perdita del comportamento di utilizzo (Pucci, 2004).

Oltre alle alterazioni cognitive, la Malattia di Alzheimer può portare ad alterazioni comportamentali e sintomi psicologici, infatti diventano anch'essi una componente significativa nella valutazione e nel tracciamento del profilo neuropsicologico di questa patologia, possono manifestarsi in diverse fasi della malattia e avere un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti (Bozeat S., Gregory C.A., Ralph M.A., Hodges J.R., 2000).

Alcuni dei cambiamenti comportamentali spesso osservati includono: agitazione e aggressività, disinibizione, depressione, ansia, iperoralità, vagabondaggio, allucinazioni, apatia e l'alterazione del ritmo circadiano (Cummings, Jeffrey L., 1997).

Per la valutazione neuropsicologica della malattia di Alzheimer vengono utilizzati dei test per valutare questa vasta gamma di funzioni cognitive, alcuni dei più utilizzati sono i seguenti:

- *Mini-Mental State Examination (MMSE)*: è uno dei test di valutazione cognitiva più noti ed utilizzati in quanto misura vari aspetti cognitivi, come orientamento, memoria, attenzione e linguaggio. È spesso usato come strumento di screening per la demenza, compresa la Malattia di Alzheimer (Folstein et al., 1975).

- *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*: è simile al MMSE, difatti anche questo valuta un'ampia gamma di funzioni cognitive, ma è più sensibile ai deficit lievi e include task come le abilità visuospatiali e l'elaborazione visuo-concettuale (Nasreddine et al., 2005).

- *Clock Drawing Test*: questo test richiede ai pazienti di disegnare un orologio con un certo orario. La valutazione del disegno può fornire informazioni sulla pianificazione, l'organizzazione spaziale e l'attenzione.

- *Figura complessa di Rey-Osterrieth*: una prova di memoria visiva con un modello, su carta o computer, che il paziente deve copiare e, dopo aver effettuato una serie di compiti con distrattori, deve riprodurre nuovamente ma senza il modello di riferimento (Bertolani, De Renzi e Faglioni, 1993).

- *Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)*: è un test che misura la memoria verbale episodica, ovvero la capacità di apprendere e ricordare una lista di parole lette dall'esaminatore.

- *Trail Making Test*: valuta l'attenzione visuospatial, la flessibilità cognitiva e l'abilità di pianificare e organizzare. I pazienti devono collegare numeri o lettere in ordine crescente in uno dei sottotest e in ordine di presentazione nella prima parte e in ordine alternato nel secondo.

- *Digit Span Test*: misura la memoria a breve termine e l'attenzione. I pazienti devono ripetere sequenze crescenti di numeri in ordine di presentazione nella prima parte e in ordine inverso

nella seconda parte del test (utilizzato nelle Batterie Wechsler, 1955, 1987, 1997 e nella WMS, Wechsler, 1945).

-Verbal Fluency Tests: questa è una categoria di test che valutano la produzione verbale spontanea e il controllo inibitorio. Ai pazienti viene richiesto di generare il maggior numero possibile di parole che iniziano con una lettera specifica o appartengono a una categoria specifica.

-Visual Reproduction Test (parte del Wechsler Memory Scale): valuta la memoria visiva, richiedendo ai pazienti di ricordare e riprodurre una serie di disegni geometrici.

-Boston Naming Test: valuta il linguaggio e la denominazione di oggetti attraverso la descrizione o l'induzione di immagini.

-Clock Test di Shulman: simile al Clock Drawing Test, viene chiesto ai pazienti di disegnare un orologio con un orario specifico e successivamente di copiare un disegno dell'orologio. Viene utilizzato per rilevare problemi nelle abilità visuospatiali, nell'organizzazione e nell'elaborazione sequenziale.

È importante sottolineare che la scelta dei test dipende dagli obiettivi della valutazione e dalle caratteristiche del paziente, inoltre la diagnosi e la gestione della Malattia di Alzheimer richiedono un approccio multidimensionale che consideri sia gli aspetti cognitivi che quelli comportamentali, al fine di fornire la migliore assistenza possibile ai pazienti affetti.

Infine, un altro grande pilastro per la diagnosi di questa patologia è il profilo di neuroimmagine. Vengono utilizzate varie tecniche per la diagnosi della malattia di Alzheimer ad insorgenza precoce e non, come la *Risonanza Magnetica (RM)*, la *Tomografia a Emissione di Positroni (PET)*, la *Tomografia Computerizzata (TC)* (Mazza et al., 2011).

Dal riscontro positivo o negativo di tali esami è possibile identificare diverse categorie di profili, nello specifico, tutte le condizioni che mostrano la presenza di amiloide si collocano lungo il continuum della malattia di Alzheimer. La presenza del biomarcatore Tau, insieme alla positività per l'amiloide ($A\beta$), è ciò che determina la manifestazione della malattia di Alzheimer in senso stretto.



Immagine 1: differenza tra cervello sano e cervello AD.

1.2 Difetti di Memoria

I difetti di memoria, nella malattia di Alzheimer, sono le prime evidenze del deterioramento cognitivo in quanto presenti sin dalle prime fasi di esordio (Salmon et al., 2000).

Nelle fasi iniziali della malattia, i deficit di memoria possono apparire come semplici dimenticanze occasionali, i pazienti potrebbero avere difficoltà a ricordare dettagli recenti, come appuntamenti o conversazioni appena avute e questi problemi di memoria potrebbero

essere inizialmente scambiati per un declino cognitivo associato ad un normale invecchiamento, dovuto all'età (Trabucchi et al., 2005).

Col progredire della malattia, i deficit di memoria diventano più evidenti ed iniziano ad avere un impatto sulla vita quotidiana, che è difficile da ignorare: i pazienti affetti potrebbero dimenticare eventi importanti, nomi familiari o luoghi familiari, anche ripetere le stesse domande più volte a causa della difficoltà nel ricordare le risposte ricevute, anche molto recenti (Trabucchi et al., 2005).

Nelle fasi ultime della malattia di Alzheimer, i deficit di memoria diventano estremamente evidenti e gravi, i pazienti potrebbero non riconoscere membri della loro famiglia o confondere il passato con il presente, avere difficoltà a ricordare addirittura il proprio nome o altre informazioni personali, soprattutto del passato recente (Trabucchi et al., 2005).

La memoria dichiarativa sembra essere, per tutti i criteri diagnostici più recenti della malattia di Alzheimer, il primo dominio cognitivo intaccato in maniera precoce e la sua compromissione è associata ad un'alterazione delle interazioni tra reti cerebrali quali talamo dorso-mesiale, corteccia del cingolo posteriore, corpi mamillari e lobo temporale mesiale (Nestor et al., 2006).

Per quanto riguarda la memoria autobiografica, riferita alla memoria delle esperienze personali, viene colpita soprattutto in maniera retrograda, ma anche anterograda, ciò porta ad una percezione distorta o falsata di sé e della propria identità per i pazienti affetti (El Haj et al., 2016).

Alla memoria a breve termine non era stata inizialmente prestata molta attenzione in questa condizione patologica, ma questa è una componente della memoria di lavoro (WM) la quale è necessaria nel trattenere le informazioni quando non sono più disponibili nell'ambiente, ed ha quindi un ruolo fondamentale nei compiti di tipo cognitivo (Baddeley, 2010).

In alcuni studi è stato visto che, attraverso una versione del paradigma di rilevamento del cambiamento, adoperato per misurare la capacità della memoria visiva a breve termine, nei pazienti affetti da Alzheimer vi è un'interruzione nel legame di caratteristiche semplici tra oggetti (Parra et al., 2009).

1.3 Difficoltà nel linguaggio

Il linguaggio è una capacità puramente umana, che riflette una complessa interazione tra le strutture neurali e i processi cognitivi superiori. Pertanto, tra le varie disfunzioni all'interno dei diversi domini cognitivi, uno dei sintomi centrali e debilitanti nella malattia di Alzheimer riguarda le difficoltà nel linguaggio, le quali possono essere particolarmente complesse da comprendere e gestire (Taler e Phillips, 2008).

Nei primi stadi della malattia di Alzheimer, i pazienti spesso lamentano difficoltà nella scelta delle parole, nella comprensione del linguaggio parlato, più generalmente nella comunicazione (Garrard et al., 2005; Berisha et al., 2015).

Con il progredire della patologia, queste difficoltà diventano sempre più evidenti e possono comportare la perdita progressiva delle abilità comunicative, fino a non poter più interagire efficacemente. I disturbi del linguaggio iniziano con un'alterazione soggettiva, spesso caratterizzata da leggere difficoltà nel ricordo dei nomi meno comuni (anomia), questi sintomi sono da distinguere dalle disartrie, ovvero difficoltà nell'articolazione del linguaggio. Il soggetto sperimenta anche una diminuzione della sua capacità di esprimersi fluentemente sia in termini di significato che di suono delle parole, con la componente semantica che tende a essere colpita prima di quella fonologica (Trabucchi, 2005).

Con il trascorrere della malattia, l'emissione di parole diminuisce e il contenuto sia del linguaggio che del pensiero diventa più limitato e, successivamente, possono verificarsi ritardi

nelle risposte. In questa fase, tuttavia, possono avvenire dei fenomeni di compensazione: le persone con una maggiore riserva cognitiva, intesa come proporzionale al numero di connessioni sinaptiche, possono mantenere performance quasi normali per un periodo più lungo grazie ai meccanismi di compensazione e recupero attivati da aree cerebrali ancora intatte, pertanto, una riserva cognitiva più ampia ritarda l'insorgenza dei sintomi della malattia. Tuttavia, possedere una grande riserva cognitiva ha i suoi pro e i suoi contro: le persone con una grande riserva cognitiva possono avere un decorso inizialmente stabile, ma poi subire un rapido deterioramento delle prestazioni quando la riserva si esaurisce, mentre i soggetti con una minore riserva cognitiva, al contrario, sperimentano una discesa meno rapida delle prestazioni poiché mancano dei meccanismi di compensazione.

Nella fase intermedia della malattia, le difficoltà linguistiche aumentano ulteriormente, causando un drastico impoverimento del vocabolario e l'uso frequente di espressioni generiche come "quella cosa", di conseguenza la comprensione del linguaggio stesso diventa problematica, e alcune persone possono avere difficoltà persino a costruire discorsi coerenti (Kemper, Thompson e Marquis, 2001).

Nelle fasi avanzate, la comprensione si riduce ulteriormente e il linguaggio diventa sempre più semplificato e frammentato. In definitiva, l'evoluzione dei disturbi del linguaggio nella malattia di Alzheimer segue una progressione complessa, influenzata dalla riserva cognitiva e dalle alterazioni che si verificano a livello cerebrale nel corso del tempo.

Le persone affette da malattia di Alzheimer spesso manifestano difficoltà nei test che coinvolgono la denominazione degli oggetti, nella fluidità e nella categorizzazione semantica, questo perché si pensa che ci sia un deterioramento del contenuto, nonché della struttura, della memoria semantica alla base dei deficit sopraelencati, la quale sta alla base delle abilità linguistiche (Aronoff et al., 2006).

In aggiunta si presume che, durante i test di fluidità verbale, la ridotta capacità dei pazienti di generare parole da un insieme ristretto e strettamente correlato di esemplari, sia causata dalla perdita di conoscenza degli attributi e delle associazioni che definiscono una specifica categoria semantica, infatti affrontano maggiori difficoltà, per esempio, nel generare liste di animali, rispetto al produrre parole che iniziano con una lettera specifica (Henry et al., 2004).

La constatazione che i pazienti con Alzheimer siano più compromessi nella fluidità all'interno di compiti che richiedono un maggiore coinvolgimento della memoria semantica è in linea con l'ipotesi che presentino una compromissione nella struttura e nell'organizzazione della memoria semantica, piuttosto che una generale incapacità di recuperare o accedere alla conoscenza semantica (Rohrer et al., 1995, 1999).

1.4 Deficit nelle funzioni esecutive

Per riuscire a rispondere in modo adattivo agli stimoli ambientali sono necessarie le funzioni esecutive, le quali non sono altro che una vasta gamma di processi cognitivi, tra cui: attenzione, problem-solving, manipolazione di rappresentazioni mentali, ragionamento e pianificazione (Lunt et al., 2012).

Esiste una tripartizione delle funzioni esecutive principali:

- l'inibizione comportamentale di risposte automatiche, la quale consiste nell'autocontrollo, sia per quanto riguarda azioni che emozioni, ma si riferisce anche all'aspetto attenzionale nello svolgimento adeguato dei compiti col conseguimento di determinati obiettivi (Miyake et al., 2000; Diamond, 2013).

- il controllo delle interferenze, che consiste in un aggiornamento continuo utile al fine di manipolare le informazioni e tenere fuori le informazioni irrilevanti. Tale aggiornamento implica l'utilizzo della memoria di lavoro, con conseguente coinvolgimento prefrontale dorsolaterale (Miyake et al., 2000).

- la flessibilità cognitiva, consiste nel modificare il proprio comportamento in funzione degli stimoli in arrivo, il processo cognitivo chiave è l'attenzione e il suo spostamento, con particolare riferimento al disancoramento da un certo obiettivo per seguirne un altro al momento più rilevante (Diamond, 2013).

Nella malattia di Alzheimer le funzioni esecutive non sono state prese in considerazione per vari decenni, in quanto si credeva fossero preservate, almeno nelle prime fasi della patologia (El Haj et al., 2013).

Al contrario, studi recenti hanno affermato che il decadimento delle funzioni esecutive sia cruciale nella malattia di Alzheimer, con una compromissione precoce soprattutto a causa della degenerazione della corteccia prefrontale che si riflette in maniera evidente sulle capacità attenzionali, inibitorie e visuospatiali (Salat et al., 2001; Levy et al., 2002). Infatti, nei pazienti con malattia di Alzheimer sono evidentemente compromesse le capacità di attenzione divisa, attenzione sostenuta, pianificazione e ciò si riflette nell'interferenza con le attività quotidiane, il che porta i pazienti a diventare irritabili ed apatici.

Ci sono dei test utilizzati per analizzare i deficit riguardanti le funzioni esecutive nella malattia di Alzheimer quali il test di Stroop (Stroop, 1935), il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Milner, 1963) e il test della Torre di Londra (TOL), quest'ultimo è un compito complesso sulla pianificazione in cui sono in gioco una varietà di funzioni esecutive.

1.5 Compromissione delle abilità visuospatiali

Nella malattia di Alzheimer, alcune delle strutture neurali inizialmente colpite sono l'ippocampo e la corteccia entorinale, le quali giocano un ruolo cruciale nei domini cognitivi della memoria episodica, dell'orientamento spaziale e delle abilità visuospatiali (Braak e Braak, 1991).

Con il termine 'abilità visuospatiali', si fa riferimento a tutte quelle capacità di tipo identificativo, integrativo e di analisi riguardanti le relazioni spaziali bi- e tridimensionali tra forma, dettagli e struttura dello spazio (Mitchell M.B., Atri A., Dickerson B., 2014).

I pazienti affetti da malattia di Alzheimer presentano spesso difficoltà nell'orientamento, anche in posti familiari come la propria casa, e tendono quindi a disorientarsi e perdersi facilmente (Yatawara C., Lee D.R., Lim L., Zhou J., Kandiah N., 2017). Inoltre i deficit visuospatiali, nella malattia di Alzheimer, si manifestano in particolare come difficoltà nella lettura, problemi nella discriminazione di forma e colore, incapacità di percepire il contrasto, difficoltà nell'orientamento visivo spaziale e nella rilevazione del movimento, agnosia e difficoltà nello sviluppo di strategie visive (Cronin-Golomb A, Hof PR 2004).

I test che valutano solo l'orientamento visivo consistono nel trovare specifici oggetti nello spazio, mentre altri test prevedono compiti che mirano alla valutazione della percezione visiva e della discriminazione spaziale della posizione, degli esempi sono il Test di cancellazione e il Test di giudizio dell'orientamento della linea, i quali attivano varie aree corticali, come l'area 5 di Brodmann del lobo parietale superiore, la giunzione parieto-occipitale e le aree premotorie (Strauss E., Sherman E.M.S., Spreen O., 2006).

1.6 Sintomi comportamentali e psicologici

I comportamenti e i sintomi psicologici associati alla demenza sono caratterizzati dalle manifestazioni di disturbi nella percezione, nel contenuto del pensiero, nell'umore o nel comportamento (Finkel S, Costae Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N., 1996); tra questi sintomi sono compresi agitazione, ansia, depressione, apatia, ripetizione ossessiva di domande, psicosi, aggressività, disturbi del sonno e vagabondaggio (Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al., 2011).

Ansia e depressione rappresentano sintomi frequenti nella fase iniziale della malattia di Alzheimer e possono intensificarsi con la progressione della malattia, mentre l'agitazione è una categoria ampia che abbraccia comportamenti come l'iperattività, il movimento costante, l'irrequietezza (Ryu S-H, Katona C, Rive B, Livingston G., 2005). L'apatia è un altro sintomo frequentemente segnalato durante tutto il decorso della malattia e solitamente peggiora nel corso del tempo, invece deliri, allucinazioni e comportamenti aggressivi, si verificano più frequentemente e tendono ad essere più comuni nelle fasi più gravi della malattia. (Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al., 2011).

Alcune indagini fatte attraverso biomarcatori e tecniche di neuroimmagine hanno visualizzato dei difetti a livello cerebrale associati ai sintomi sopracitati. Ad esempio, per la depressione è stata evidenziata la diminuzione del metabolismo frontoparietale, per l'apatia si sono potuti notare deficit funzionali nelle regioni mediali e frontali (aree implicate per i meccanismi di ricompensa) ed infine per l'agitazione si evidenziano disfunzioni corticali nelle regioni dell'insula, frontali-laterali, temporali-laterali e della corteccia del cingolo anteriore (Nowrangi MA, Lyketsos CG, Rosenberg PB., 2015).

Anche alterazioni della serotonina (monoammina biogenica 5-idrossitriptamina (5-HT)), uno dei neurotrasmettitori più studiati nel sistema nervoso centrale (SNC) che regola molteplici funzioni fisiologiche, sono state correlate, in alcuni studi, ai sintomi comportamentali e psicologici nella malattia di Alzheimer (Dillon C., Serrano C.M., Castro D., Leguizamón P.P., Heisecke S.L., Taragano F.E., 2013; Švob Štrac D., Pivac N., Mück-Šeler D., 2016).

Per quanto riguarda iperattività, irritazione, disinibizione ed aggressività, sintomi che si verificano spesso contemporaneamente nella malattia di Alzheimer, è stato visto che la loro manifestazione è correlata con la carenza di serotonina (5-HT) in alcune aree del cervello (Siddique H., Hynan L.S., Weiner M.F., 2009).

Anche nell'apatia, sintomo negativo riferito ad emozione, eccitazione e passione, che può manifestarsi in concomitanza con depressione e ansia, la degenerazione serotoninergica sembra giocare un ruolo fondamentale (Maillet A., Krack P., Lhommée E., Météreau E., Klinger H., Favre E., Le Bars D., Schmitt E., Bichon A., Pelissier P., Fraix V., Castrioto A., Sgambato-Faure V., Broussolle E., Tremblay L., Thobois S., 2016).

CAPITOLO 2

LA VARIANTE COMPORTAMENTALE, FRONTALE, DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

2.1 Profilo neuropsicologico della variante frontale

La variante comportamentale (bvAD), anche detta variante frontale, rappresenta la più rara variante della malattia di Alzheimer, è caratterizzata da cambiamenti di personalità e deficit comportamentali precoci, come disinibizione, mancanza di empatia, disprezzo delle norme sociali, apatia, comportamenti ossessivo-compulsivi, deliri e allucinazioni, con malattia di Alzheimer come eziologia primaria sottostante (Graff-Radford J., Yong K.X.X., Apostolova L.G., et al., 2021).

Nonostante la variante comportamentale sia riconosciuta tra i recenti criteri diagnostici per la malattia di Alzheimer, ancora non esistono criteri specifici per la sua diagnosi, è questa la peculiarità che la rende così rara rispetto alle altre varianti della malattia di Alzheimer (logopenica e PCA), in quanto ne limita la classificazione e non è possibile avere un reporting scientifico uniforme (Cummings J., Aisen P., Apostolova L.G., Atri A., Salloway S., Weiner M., 2021).

Questo quadro così poco chiaro e approfondito è accompagnato da un ulteriore scoglio che si cerca di superare da alcuni decenni; la variante comportamentale della malattia di Alzheimer ha una presentazione sintomatologica molto simile alla variante comportamentale della demenza frontotemporale (bvFTD), ciò rende ancora più complessa l'analisi differenziale, sebbene le patologie sottostanti le due varianti siano diverse, ci siano delle leggere discrepanze nei sintomi e l'età di esordio sia differente, nello specifico per la Demenza Frontotemporale

prima dei 60-65 anni mentre nella malattia di Alzheimer, ad esordio senile, dopo i 65 anni (Woodward, Rowe, Jones, Villemagne e Varos, 2015).

Nonostante i presupposti sopra citati, diversi studi si sono occupati, non senza difficoltà, di trovare delle caratteristiche che appartenessero solo ed esclusivamente alla variante comportamentale della malattia di Alzheimer, in particolar modo attraverso l'analisi comparativa della variante in questione con la malattia di Alzheimer tipico, analizzando diversi domini cognitivi e utilizzando tecniche di neuroimmagine.

2.2 Biomarcatori e neuroimaging

Gli studi sui biomarcatori caratteristici della malattia di Alzheimer, quali la deposizione nei lobi anteriori di amiloide e di proteina tau, hanno implicato la corteccia frontale come area originariamente colpita nella variante comportamentale (Habek, Hajnšek, Žarković, Chudy, & Mubrin, 2010; Johnson, Head, Kim, Starr e Cotman, 1999; Phillips et al., 2018).

Era stato descritto allo stesso modo, da Taylor nel 2008, un paziente con variante comportamentale della malattia di Alzheimer che presentava un grosso deposito di proteina tau nei lobi frontali, con corteccia entorinale, ippocampo e lobi temporali parzialmente preservati (Taylor et al., 2008).

Da alcuni recenti studi, sono stati creati dei criteri di inclusione per analizzare i dati dei biomarcatori:

- almeno una scansione MRI con conferma autoptica della patologia di Alzheimer, oppure l'esclusione di ulteriori diagnosi neuropatologiche primarie;

- liquido cerebrospinale indicativo della malattia di Alzheimer (Phillips et al., 2018).

Ancora più recentemente è stata estesa la ricerca, ed è stata riscontrata una patologia prominente a carico del lobo frontale nella variante comportamentale della malattia di Alzheimer, con cambiamenti atrofici nell'insula anteriore, nel giro frontale medio, nel giro angolare destro e nel giro temporale medio di entrambi gli emisferi (Phillips et al., 2018).

Infine, attraverso l'utilizzo di FDG-PET (Tomografia a Emissione di Positroni con fluoro-desossiglucosio) come biomarcatore di neurodegenerazione, è stato scoperto che nella variante comportamentale vi è un ipometabolismo nelle regioni parietali e temporali, come nella patologia di Alzheimer tipica, ma con ulteriore ipometabolismo diffuso nella corteccia dorsolaterale e orbitofrontale (Sala et al., 2020).

2.3 Funzioni esecutive e cambiamenti comportamentali

Nel corso degli anni ci sono stati vari studi che hanno riportato un'analisi differenziale, tra malattia di Alzheimer con presentazione clinica tipica e variante frontale della malattia di Alzheimer, riguardante i deficit in alcuni domini cognitivi e nel comportamento.

Ad esempio, una valutazione neuropsicologica distinta tra le due patologie ha portato alla luce una grave disfunzione esecutiva, rilevata attraverso il Trial Making Test B (TMT, test neuropsicologico noto per valutare la flessibilità cognitiva e la funzione esecutiva), l'interferenza di Stroop e il test di fluidità delle lettere con punteggi superiori a due deviazioni standard sotto la media nei pazienti con variante frontale rispetto a quelli con malattia di Alzheimer tipica, in aggiunta ad una pronunciata disibinizione e apatia (Calvo, Ramos e De Lucena, 2003).

In seguito, attraverso dei test cognitivi formali è stato scoperto che i pazienti con variante frontale hanno punteggi notevolmente più bassi anche nella sottoscala comportamentale del Philadelphia Brief Assessment of Cognition (PBAC, strumento di valutazione cognitiva che viene utilizzato per misurare le abilità cognitive in vari contesti) (Phillips et al., 2018).

Infine, ancora più recentemente, è risultato che i pazienti con variante frontale della malattia di Alzheimer presentano cambiamenti comportamentali predominanti quali ansia, apatia e ritiro sociale rispetto ai pazienti con patologia di Alzheimer tipica (Sala et al., 2020).

CAPITOLO 3

LA VARIANTE LINGUISTICA, LOGOPENICA, DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

3.1 Profilo neuropsicologico della variante logopenica

La variante linguistica della malattia di Alzheimer è denominata ‘variante logopenica dell’afasia progressiva primaria’ (lvPPA); è una sindrome neurodegenerativa caratterizzata dalla perdita graduale di alcune abilità del linguaggio, tra cui la capacità di ripetizione e denominazione dovute ad un’atrofia parietale inferiore e temporale posteriore lateralizzata a sinistra ed è causata dalla malattia di Alzheimer nel 86-90% dei casi (Rabinovici et al., 2008; Mesulam, 2008; Migliaccio et al., 2009; Grossman, 2010; Kirshner, 2012; Rohrer et al., 2012; Harris e Jones, 2014; Spinelli et al., 2017; Giannini et al., 2017).

Tra i sintomi principali della variante logopenica si evidenzia, nei pazienti affetti, una difficoltà nel trovare le parole, circonlocuzione (giri di parole) e pronuncia errata delle parole (parafasie fonemiche), sono comuni anche gli errori fonemici ma la struttura grammaticale e le capacità motorie del linguaggio sembrano essere preservate (Owens T.E., Machulda M.M., Duffy J., et al., 2018).

Infatti, per quanto riguarda i cenni storici, vennero fatte delle descrizioni di pazienti con afasia progressiva primaria che però manifestavano un tipo di afasia “non fluente”, con errori fonemici ma con grammatica e articolazione preservate (Weintraub et al., 1990).

Il termine ‘logopenica’, che dal greco significa “mancanza di parole”, era stato introdotto da Kertesz e Munoz nel 1997 e venne inizialmente utilizzato per descrivere un quadro clinico che si distingueva per la difficoltà nel trovare le parole con sintassi e articolazione intatte (Kertesz, 2003).

In seguito, venne osservato che erano presenti anche deficit che non erano di natura linguistica, che il linguaggio era lento e con pause frequenti ma sintatticamente corretto, c'era una difficoltà nella denominazione e nella ripetizione, anche la comprensione delle parole era intatta mentre la lettura di singole parole era compromessa. In uno studio successivo, una serie di casi hanno indicato che la possibile disfunzione cognitiva sottostante fosse di tipo fonologico, in grado di compromettere la capacità di tenere le informazioni verbali online e quindi responsabile del deficit nella ripetizione e nella comprensione sintattica (Gorno-Tempino et al., 2008).

Conseguentemente alle evidenze sopra citate, la variante logopenica venne riconosciuta come distinta dalla 'non fluente' e dalla 'semantica' nelle linee guida diagnostiche di consenso (Gorno-Tempini et al., 2011).

Due caratteristiche fondamentali devono essere presenti tra i criteri per la diagnosi della variante logopenica: difficoltà nel recupero di una singola parola nel discorso spontaneo e nella denominazione, insieme ad una difficoltà nella ripetizione di frasi ed espressioni.

Inoltre, devono essere presenti almeno tre di queste altre caratteristiche: errori fonologici nel discorso spontaneo e nella denominazione, comprensione risparmiata di una singola parola e conoscenza dell'oggetto, linguaggio motorio risparmiato e assenza di franco agrammatismo (Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S., Kertesz A., Mendez M., Cappa S.F., et al., 2011).

Le linee guida in questione hanno sollevato un notevole interesse sulla variante logopenica, con conseguenti ricerche sull'argomento che hanno rivelato sempre più la variabilità ed eterogeneità, sia linguistica che anatomica, ma anche per quanto riguarda i marcatori, che aleggia su questa patologia e che solleva così tanti dubbi (Ruksenaite et al., 2021).

Per esempio, il deficit fonologico, il quale è associato alla compromissione della ripetizione di singole parole e all'atrofia del lobo temporale superiore, non è presente in tutti i pazienti affetti.

Ancora, alcuni pazienti presentano anomia pura e coinvolgimento del lobo parietale temporale laterale inferiore di sinistra, mentre altri mostrano ulteriori disturbi semantici, manifestati come lievi deficit nella comprensione di singole parole, associati ad atrofia della corteccia temporale mediale inferiore (Leyton et al., 2015).

Alcuni studi hanno documentato che nella variante logopenica vi è un declino cognitivo più rapido rispetto ad altre varianti di afasia progressiva (non dovute alla malattia di Alzheimer) anche nelle abilità non linguistiche, come quelle visuospatiali, di memoria e di attenzione, questo perché la variante logopenica è derivante, come detto, dalla malattia di Alzheimer (Leyton C.E., Hsieh S., Mioshi E., Hodges J.R., 2013).

Inoltre vengono spesso segnalate, col proseguire della malattia, aprassia degli arti, scarse capacità di calcolo e, per quanto riguarda la sfera comportamentale, ansia, apatia, irritabilità e agitazione (Rohrer J.D., Warren J.D., 2010).

Per la diagnosi e valutazione della variante logopenica della malattia di Alzheimer vengono fatti svolgere compiti di valutazione del linguaggio spontaneo, come la descrizione di un'immagine, i quali sono essenziali per rivelare l'anomia dei pazienti affetti, anomia che può manifestarsi con parafasie fonologiche, esitazioni e pause frequenti, necessarie per ricercare le parole. Tali valutazioni includono compiti come il Boston Naming Test (BNT), che consiste nella presentazione di sessanta disegni i quali vengono mostrati al soggetto il cui compito è quello di dire il nome comune di ciò che vede raffigurato (Kaplan E., Goodglass H., Weintraub S., 1983).

Per mostrare, invece, la dissociazione tra la ripetizione di singole parole conservata e la comprensione delle frasi compromessa, viene somministrata la ripetizione orale di parole, pseudoparole e di frasi intere o, ancora, vengono fatte abbinare delle frasi presentate oralmente

a delle immagini. Ciò che risulta è che nella variante logopenica i pazienti falliscono, non per la complessità grammaticale ma per la lunghezza e la frequenza delle frasi (Leyton C.E., Ballard K.J., Piguet O., Hodges J.R., 2014).

Gli errori fonologici vengono valutati attraverso i test di ortografia e lettura, perché basati sull'elaborazione fonologica (Brambati S.M., Ogar J., Neuhaus J., Miller B.L., Gorno-Tempini M.L., 2009).

Test come il Digit Span della Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), che consiste nella memorizzazione e ripetizione di cifre in avanti (Digits Forward) e poi al rovescio (Digits Backwards), rivelano anche delle difficoltà nei compiti di memoria di lavoro verbale nei pazienti con la variante logopenica (Wechsler D., 1981).

Tutte le caratteristiche non linguistiche, come il funzionamento visuospatiale, la memoria episodica, l'elaborazione delle emozioni deficitarie, sono utili nella diagnosi differenziale della variante logopenica della malattia di Alzheimer rispetto alle altre varianti (Piguet O., Leyton C.E., Gleeson L.D., Hoon C., Hodges J.R., 2015; Watson C.L., Possin K., Allen I.E., Hubbard H.I., Meyer M., Welch A.E., et al., 2018).

I criteri di esclusione per la diagnosi della variante logopenica dovrebbero essere; la comprensione di una sola parola, il linguaggio motorio e l'agrammatismo.

Per quanto riguarda i risultati di imaging, è stata utilizzata la morfometria basata su voxel (VBM) per un'analisi volumetrica dell'atrofia nella variante logopenica e sono stati identificati danni che colpiscono principalmente la giunzione temporoparietale sinistra e il lobulo parietale inferiore sinistro, con un minore coinvolgimento della corteccia temporale e parietale mediale, della corteccia del cingolo posteriore, frontale inferiore e temporo-parietale controlaterale

(Gorno-Tempini M.L., Dronkers N.F., Rankin K.P., et al., 2004; . Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V., et al., 2008; Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K., et al., 2009).

Uno studio FDG-PET ha confermato l'ipometabolismo temporoparietale sinistro in pazienti con variante logopenica, ciò è in linea con i risultati dell'imaging strutturale (Rabinovici G.D., Jagust W.J., Furst A.J., et al., 2008).

Il modello di coinvolgimento temporoparietale sopra citato pare sia simile a quello osservato nei pazienti con malattia di Alzheimer, soprattutto nella forma a esordio precoce, a tal proposito è stata indagata la sovrapposizione tra le due sindromi cliniche, confrontando in maniera diretta i due modelli di atrofia corticale. Dai risultati emerge una notevole sovrapposizione tra le regioni maggiormente atrofizzate nelle regioni temporali posteriori e parietali inferiori, con un maggiore coinvolgimento della corteccia temporale sinistra nella variante logopenica, ciò è coerente con la combinazione di comportamenti linguistici e non linguistici osservati nei pazienti affetti, tra cui deficit fonologici, discalculia e aprassia degli arti, ciascuno associato a danni a questa regione (Migliaccio R., Agosta F., Rascovsky K., et al., 2009).

In altri studi, attraverso tecniche di imaging molecolare applicate alla variante logopenica, è stata utilizzata la PET con il composto Pittsburgh B (PIB), utile per indagare la presenza di depositi di amiloide nei pazienti affetti, i quali mostrano una positività all'amiloide corticale simile ai pazienti con malattia di Alzheimer (Rabinovici G.D., Jagust W.J., Furst A.J., et al., 2008).

3.2 Comunicazione e linguaggio

Tante sono state le caratterizzazioni della variante logopenica, dalle prime in cui venne descritta una scarsità complessiva di produzione verbale, con grammatica, fonologia e linguaggio motorio preservati (Kertesz A., Davidson W., McCabe P., et al., 2003).

Più tardi la caratterizzazione sopra citata venne ulteriormente modificata attraverso studi fatti successivamente, identificando nella variante logopenica un profilo di fluenza intermedio rispetto alle altre varianti: linguaggio parlato lento, enunciati sintatticamente semplici ma corretti e pause frequenti per ricercare le parole, denominazione compromessa, difficoltà nella comprensione e ripetizione di frasi e comprensione delle singole parole intatta (Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V., et al., 2008).

Nell'elaborazione del linguaggio scritto, i pazienti affetti dalla variante logopenica hanno rivelato alessia fonologica, un deficit selettivo nella lettura di pseudoparole (Brambati S.M., Ogar J., Neuhaus J., et al., 2009).

Uno degli scogli più grandi da superare è sempre stata la differenziazione clinica della variante logopenica dalle altre varianti dell'afasia progressiva (semantica e non fluente) non dovute alla malattia di Alzheimer. A tal proposito, studi più recenti hanno evidenziato delle caratteristiche chiave utili per questa differenziazione, ad esempio basandosi su un campione di discorso. I pazienti logopenici, a differenza di altri pazienti affetti da altre varianti, non mostrano distorsioni del suono nel linguaggio, inoltre la quantità massima di produzione verbale è notevolmente maggiore (Wilson S.M., Henry M.L., Besbris M., et al., 2010).

In un altro studio, attraverso il Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT), un test di abilità lessicali e semantiche ampiamente utilizzato in neuropsicologia per misurare le abilità di comprensione lessicale, e il Northwestern Anagram test (NAT), utilizzato per misurare le capacità cognitive, in particolare quella di risolvere gli anagrammi, è stato notato che gli individui con variante logopenica hanno ottenuto punteggi superiori al 60% in ognuno dei test rispetto agli individui con altre varianti, che hanno ottenuto dei punteggi inferiori (Mesulam M., Wieneke C., Rogalski E., et al., 2009).

3.3 Deficit fonologico di fondo

Il meccanismo principale alla base della variante logopenica della malattia di Alzheimer è la compromissione del circuito fonologico (Gorno-Tempini et al., 2004).

Secondo il modello della memoria di lavoro di Baddeley, il circuito fonologico presenta due componenti di base:

-la memoria fonologica: associata alla corteccia parietale inferiore di sinistra, in cui i suoni del parlato vengono conservati per uno o due secondi;

-la ripetizione subvocale: associata alla corteccia frontale inferiore di sinistra, che può essere utilizzata per rievocare i suoni del parlato all'interno della memoria fonologica (Baddeley, 1992; Baddeley, 2003; Baddeley, 2012).

La memoria fonologica viene supportata da "l'effetto di somiglianza fonologica", per cui una sequenza di parole o lettere con fonologia dissimile viene ricordata più facilmente, rispetto ad una sequenza di parole o lettere con fonologia simile; ad esempio "*mucca-bar-giorno-fossa*" comporta un ricordo superiore a breve termine rispetto a "*matto-stuoia-berretto-gatto*" (Baddeley, 1966).

La ripetizione subvocale è supportata, invece, da “l’effetto della lunghezza delle parole”, che comporta un ricordo a breve termine superiore per le sequenze di parole più corte, quindi con un’articolazione più rapida, (ad esempio, *somma, arguzia, danno, legame*), rispetto alle sequenze di parole più lunghe, che richiedono tempo aggiuntivo per l’articolazione, (ad esempio, *associazione, considerevole, universitario, rappresentativo*) (Baddeley, Thomson e Buchanan, 1975).

In linea con il fatto che nella variante logopenica il circuito fonologico sia compromesso, nei pazienti affetti, l’effetto di somiglianza fonologica è risultato assente o anormale (Gorno-Tempini et al., 2008; Leyton et al., 2014).

L’effetto della lunghezza delle parole, al contrario, è risultato preservato nei soggetti con variante logopenica; questo dato suggerisce che la prova subvocale sia relativamente intatta (Gorno-Tempini et al., 2008).

Un altro compito che è stato associato alla memoria a breve termine fonologica è la lettura di pseudoparole, infatti nei pazienti con variante logopenica la performance nel compito in questione è risultata deficitaria, ciò suggerisce che questa patologia comporti alessia fonologica, una forma di afasia sensoriale in cui è perduta la capacità di comprendere la parola scritta, mentre è conservata la comprensione del linguaggio parlato (Brambati et al., 2009, Rohrer et al., 2010).

3.4 Non solo deficit linguistici

Con la sua progressione, la variante logopenica della malattia di Alzheimer presenta una varietà di deficit che non hanno a che fare con il linguaggio.

Recentemente è stato segnalato un caso clinico di un paziente con variante logopenica che presentava disturbi attentivi e visuospatiali, accompagnati da una atrofia della giunzione temporoparietale e dei lobi parietali inferiori (Zilli E.M., Heilmann K.M., 2016).

Un sintomo che da sempre è stato sottovalutato nella variante logopenica è quello dato dall'amnesia episodica, strettamente correlata al coinvolgimento dei lobi parietali inferiori; una buona parte di pazienti riferisce di aver smarrito oggetti, mancato appuntamenti, essersi perso e aver riscontrato difficoltà nell'apprendimento di nuovi compiti (Rugg M.D., King D.R., 2018).

Oltre alla memoria episodica, i pazienti affetti dalla variante logopenica mostrano difficoltà nei compiti di natura uditiva, ad esempio nella discriminazione dei fonemi, percezione della prosodia, elaborazione globale dell'altezza e del timbro, tutto ciò in assenza di difficoltà uditive periferiche (Johnson J.C.S., Marshall C.R., Weil R.S., Bamiou D.E., Hardy C.J.D., Warren J.D., 2021).

Infine, sono stati evidenziati svariati casi di pazienti con variante logopenica che hanno manifestato alterazioni di tipo comportamentale, come l'insorgenza di apatia, ansia, irritabilità, agitazione e rilevamento delle emozioni deficitario (Fittipaldi S., Ibanez A., Baez S., Manes F., Sedenò L., Garcia A.M., 2019).

CAPITOLO 4

LA VARIANTE VISIVA (POSTERIOR CORTICAL ATROPHY-PCA) DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

4.1 Profilo neuropsicologico della variante visiva (PCA)

L'atrofia corticale posteriore (PCA) rappresenta una sindrome clinico-radiologica complessa, caratterizzata da una progressiva perdita delle funzioni corticali superiori, in particolare quelle legate alla percezione visuospatiale e visuoperceptiva, nonché altre funzioni cognitive localizzate nelle regioni posteriori del cervello, coinvolgendo in particolare le aree occipitali, parietali e temporali (Crutch S.J., Schott J.M., Rabinovici G.D., Murray M., Snowden J.S., Van Der Flier W.M., et al., 2017).

Questa sindrome venne descritta per la prima volta nel 1988 dal dottor D. Franck Benson, infatti inizialmente venne denominata 'Sindrome di Benson', in seguito ad un'intrigante condizione progressiva caratterizzata da un complesso disturbo visivo che si verificava in assenza di disfunzione oculare (Benson D.F., Davis R.J., Snyder B.D., 1988).

Dagli studi neuropatologici, in cui è stato esaminato il tessuto cerebrale, e dagli studi sui biomarcatori, è emerso che più del 75% dei pazienti affetti da atrofia corticale posteriore (PCA) presentano evidenza di patologia correlata alla malattia di Alzheimer; questa evidenza è rinforzata dal fatto che la PCA è considerata una delle varianti atipiche della malattia di Alzheimer ed è talvolta descritta come la "variante visiva", "biparietale" o "visivo-spaziale" della malattia di Alzheimer (Crutch S.J., Lehmann M., Schott J. M., Rabinovici G. D., Rossor M.N., Fox N.C., 2012).

In effetti, la PCA è stata definita come ‘variante visiva’ della malattia di Alzheimer che colpisce principalmente le regioni posteriori del cervello, con una maggiore presenza di placche senili e grovigli neurofibrillari in queste aree rispetto alla malattia di Alzheimer tipica (tAD), che coinvolge principalmente altre regioni cerebrali come la corteccia prefrontale e le aree temporali mediali (Hof, Vogt, Bouras e Morrison, 1997).

Mentre, per quanto riguarda l'evidenza di una deposizione di placche di amiloide- β diversa tra PCA e malattia di Alzheimer tipica (tAD) ci sono minori certezze, viene vagamente suggerito un carico di placche inferiore o comparabile nelle regioni ippocampali e parietali e un carico di placche più elevato nella corteccia occipitale (La Joie R., Visani A.V., Lesman-Segev O.H., Baker S.L., Edwards L., Iaccarino L., et al., 2021).

Tra le caratteristiche principali della PCA sono compresi una vasta varietà di deficit, tra cui la difficoltà nella percezione dello spazio e degli oggetti, pertanto si possono osservare elementi tipici della sindrome di Balint, che includono la simultanagnosia (difficoltà nel percepire contemporaneamente più oggetti), l'aprassia oculomotoria (compromissione del controllo dei movimenti oculari) e l'atassia ottica (problemi nella coordinazione visuomotoria) (Crutch S.J., Schott J.M., Rabinovici G.D., Murray M., Snowden J.S., Van Der Flier W.M., et al., 2017).

Inoltre, la PCA, può manifestarsi attraverso la disprassia costruttiva, rendendo complessi i compiti che coinvolgono la manipolazione di oggetti o la costruzione di cose, l'agnosia ambientale, con conseguente difficoltà nel riconoscere ed interpretare l'ambiente circostante, l'aprassia da medicazione, nella quale vi è una difficoltà nell'esecuzione di compiti legati all'assunzione di farmaci, ed elementi associati alla sindrome di Gerstmann, come l'acalculia (problemi con le operazioni matematiche), l'agrafia (difficoltà nella scrittura), il disorientamento sinistra-destra e l'agnosia delle dita (Crutch S.J., Schott J.M., Rabinovici G.D., Murray M., Snowden J.S., Van Der Flier W.M., et al., 2017).

A livello clinico, la PCA viene spesso diagnosticata molto tardi, infatti quando i pazienti si presentano dai neurologi i sintomi sono già avanzati perché presenti ormai da mesi o addirittura anni. Nel corso della PCA, si osserva una progressione clinica iniziale che comporta un deterioramento precoce delle abilità visuospaziali, della percezione degli oggetti e delle capacità di calcolo, seguito da un declino delle funzioni nei domini cognitivi del linguaggio, delle abilità esecutive e della memoria episodica (Overman M.J., Drummond N., Butler C.R., Ahmed S., 2022).

Dal punto di vista neuroanatomico, la progressione clinica sopra descritta è associata a una diminuzione del volume nelle regioni occipitali, parietali e temporali del cervello, con un relativo risparmio delle regioni ippocampali ed entorinali (Firth N.C., Primativo S., Marinescu R.V., Shakespeare T.J., Suarez-Gonzalez A., Lehmann M., et al., 2019).

Negli stadi iniziali della PCA, i pazienti che possiedono ancora una buona capacità di comprensione della loro condizione, potrebbero sperimentare difficoltà nell'eseguire attività quotidiane come la lettura, il vestirsi o l'uso autonomo di dispositivi come telefoni o telecomandi, il che può causare sentimenti di impotenza e depressione, ma con il progredire della malattia, la maggior parte dei pazienti perdono gradualmente la loro capacità visiva divenendo funzionalmente ciechi, mentre il deficit visivo iniziale, associato all'insorgenza di problemi cognitivi e motori, comporta un aumento del rischio di smarrimento e cadute (Harding E., Sullivan M.P., Woodbridge R., Yong K.X.X., McIntyre A., Gilhooly M.L., et al., 2018).

Per quanto riguarda la memoria anterograda, le funzioni esecutive e le abilità linguistiche, inizialmente preservate, con l'avanzare della malattia subiscono anch'esse un deterioramento graduale in alcuni pazienti con PCA (Migliaccio R., Agosta F., Rascovsky K., et al., 2009).

La capacità di lettura nei pazienti con PCA si deteriora notevolmente col passare del tempo, durante la lettura di un testo, in particolare quando si passa da una riga all'altra, si perdono

spesso, oppure quando ci sono molte informazioni testuali in competizione. I pazienti possono anche descrivere la sensazione che le parole si muovano o scivolino fuori dalla pagina. Nel giro di pochi anni dalla comparsa dei sintomi, la maggior parte dei pazienti affetti da PCA diventerà incapace di leggere (Mendez M.F., Ghajarian M., Perryman K.M., 2002).

Per la diagnosi di PCA, è utile sottoporre i pazienti ad alcuni test, come il Mini-Mental State Examination (MMSE-Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., 1975) o l'Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III-Hsieh S., Schubert S., Hoon C., et al., 2013), che saranno rilevatori principalmente del mantenimento dell'orientamento, della ripetizione e del ricordo, ma con gravi difficoltà nei compiti parietali dominanti, come quelli di ortografia, e in quelli implicati nella funzione parietale di destra, come copiare figure complesse o disegnare un orologio.

Per la simultagnosia che, come già accennato, consiste nell'incapacità di interpretare una scena visiva nella sua interezza, si può chiedere ai pazienti di descrivere un'immagine complessa, come risultato avremo che i pazienti affetti da PCA con simultagnosia avranno difficoltà a descriverla per intero, piuttosto si concentreranno solo su alcuni particolari, ciò può essere dimostrato attraverso l'eye tracking (tecnica di misurazione e monitoraggio dei movimenti oculari) (Crutch S.J., et al., 2012).

Molto comune è anche l'agnosia appercettiva (mal riconoscimento degli oggetti), la quale può essere dimostrata attraverso la presentazione di lettere degradate, numeri o oggetti, per poi mostrarglieli nella loro forma completa, in cui possono riconoscerli (Warrington E.K. et al., 1995).

Ulteriori certezze della diagnosi di PCA sono fornite dal profilo di neuroimmagine; attraverso risonanza magnetica (MR) è riscontrabile un'atrofia posteriore, e se non dovesse bastare può rivelarsi utile anche la tomografia a emissione di positroni con fluodeossiglucosio (FDG-PET),

la quale rivela l'ipometabolismo nelle corteccie parieto-occipitali (Nestor P.J., Caine D., Fryer T.D. et al., 2003; Rosenbloom M-H., Alkalay A., Agarwal N., et al., 2011). La scansione PET-tau, per ora disponibile solo in ambito di ricerca, sembrerebbe mostrare una deposizione della patologia tau oltremodo evidente nelle aree corticali posteriori in pazienti con PCA, al contrario della PET con amiloide, che è utile a definire la malattia di Alzheimer tipica ma non le sindromi di quest'ultima (Ossenkoppele R., Schonhaut D.R., Baker S.L., et al., 2015).

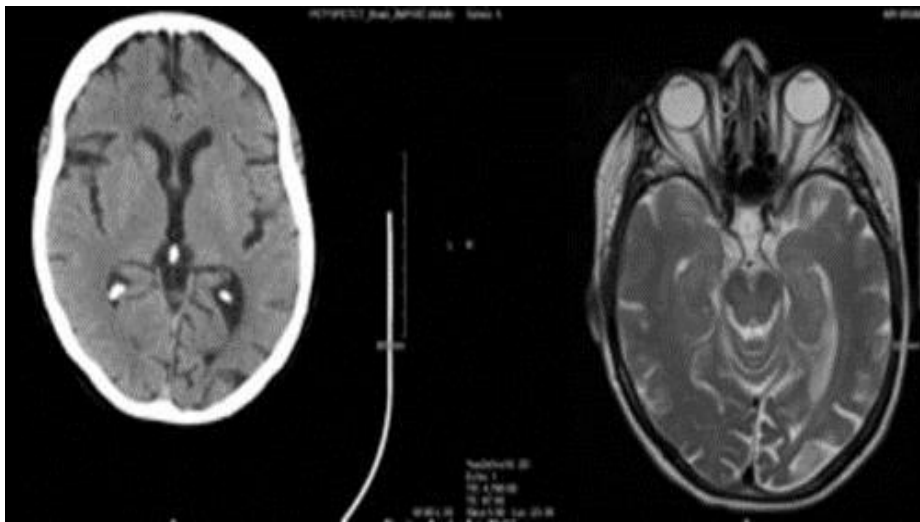


Immagine 2: TC ed RM dell'atrofia corticale occipitale sinistra.

4.2 Deficit visivi e non visivi

Essendo la PCA stata descritta come la variante visiva della malattia di Alzheimer, presenta varie manifestazioni visive deficitarie tra cui: simultagnosia, atassia ottica, aprassia oculare e agnosia appercettiva.

La simultagnosia è il deficit visivo maggiormente riscontrato nei pazienti con diagnosi di PCA, rilevabile in circa il 90% dei pazienti (Tang-Wai D.F., Graff-Radford N.R., Boeve B.F., Dickson D.W., Parisi J.E., Crook R., et al., 2004), e si riferisce all'impossibilità di percepire più posizioni visive nello stesso momento oppure di spostare l'attenzione da un oggetto all'altro, tutto ciò si

traduce in un campo visivo molto ristretto rispetto alla norma. Sono stati fatti studi di imaging in cui viene mostrata la correlazione tra la simultagnosia e una maggiore atrofia nelle regioni dorsali-occipitoparietali (Lehmann M., Crutch S.J., Ridgway G.R., Ridha B.H., Barnes J., Warrington E.K., et al., 2009).

La manifestazione pratica di questo deficit si rivela, ad esempio, attraverso la perdita di un oggetto appena visto, o il vedere apparire e scomparire gli oggetti, inoltre una peculiarità di questi pazienti, affetti da simultagnosia da PCA, è il fenomeno della ‘dimensione inversa’, cioè preferiscono osservare gli oggetti e l’ambiente da lontano per poterne apprezzare la globalità, vista la ristrettezza del campo visivo, allo stesso modo preferiscono leggere lettere piccole piuttosto che quelle grandi (ad esempio, titoli di giornale), come accennato prima nei deficit di lettura (Crutch S.J., Lehmann M., Gorgoraptis N., Kaski D., Ryan N., Husain M., et al., 2011).

Un test in cui è evidente la presenza di simultagnosia, a causa della mancata lettura, consiste nelle tavole pseudoisocromatiche di Ishihara, anche se la percezione del colore dovrebbe essere intatta (Brazis P.W., Graff-Radford N.R., Newman N.J., Lee A.G., 1998; Beh S.C., Muthusamy B., Calabresi P., Hart J., Zee D., Patel V., et al., 2015).

L’atassia ottica e l’aprassia oculare sono tipiche della sindrome di Bálint, ma possono spesso accompagnare la simultagnosia anche nella PCA, la prima si riferisce alla mancata coordinazione occhio-mano, con conseguente difficoltà a raggiungere gli oggetti, mentre l’aprassia oculare è un deficit della fissazione, per cui il paziente non riesce a fissare oggetti specifici all’interno del campo visivo, è da chiarire che tutto ciò avviene in assenza di deficit motori oculari (Battaglia-Mayer A., Caminiti R., 2002; McIntosh R.D., Schenk T., 2009).

Per quanto riguarda l’agnosia appercettiva, è un sottotipo dell’agnosia visiva che è un disturbo visuoperceptivo in cui, in assenza di qualsiasi deficit oculare e di tipo semantico, c’è un’incapacità a riconoscere gli oggetti presentati visivamente (Cooper S.A., 2012).

Come suggerito, nella PCA predomina il sottotipo appercettivo, ciò è dimostrato dal fatto che il paziente non riesce a copiare una figura (Giovagnoli A.R., Aresi A., Reati F., Riva A., Gobbo C., Bizzi A., 2009).

La PCA è la ‘variante visiva della malattia di Alzheimer’, ma è anche accompagnata da una serie di sintomi che mancano delle componenti visive esplicite, tra cui difficoltà nella vestizione, ad esempio usare fermagli, bottoni, cerniere o nel localizzare le maniche di una giacca.

Oltre i deficit visivi, si possono presentare deficit come agrafia (perdita della capacità di formulare per iscritto il pensiero), acalculia (deficit nell’effettuare calcoli scritti e mentali), disorientamento sinistra-destra (incapacità nel distinguere lato destro da quello sinistro) e agnosia delle dita (incapacità a riconoscere le proprie mani); queste difficoltà sono associate ad un danno parietale posteriore e ai corrispondenti disturbi nella coordinazione dei movimenti e nell’elaborazione delle informazioni spaziali provenienti dai vari sensi (Day B.L., Ocal D., Peters A., Bancroft M.J., Cash D., Kaski D., et al., 2022). Si può anche presentare negligenza visiva, negligenza spaziale oppure entrambe contemporaneamente (Zilli E.M., Heilman K.M., 2015). Il mioclono (contrazioni muscolari involontarie) è un deficit quasi sempre sottovalutato, ma è verosimilmente presente nella maggioranza dei pazienti con PCA (Singh T.D., Josephs K.A., Machulda M.M., Drubach D.A., Apostolova L.G., Lowe V.J., et al., 2015).

4.3 Deficit nella lettura

I deficit nella lettura fanno parte dei sintomi più comuni e precoci nell’atrofia corticale posteriore (PCA), infatti si stima che i pazienti affetti siano tra l’80 e il 95%, e sono in gran

parte dovuti ad alcuni dei deficit visivi descritti nel precedente sotto capitolo (Mendez et al., 2002; McMonagle et al., 2006).

Tendenzialmente gli studi sui deficit di lettura nella PCA si sono concentrati sulla lettura di parole singole e, a tal proposito, sono stati riscontrati diversi modelli di dislessia: dislessia attentiva (Breedin, S.D., Saffran, E.M., e Coslett, H.B., 1994), dislessia da abbandono (Catricalà et al., 2017), alessia pura, anche definita “lettera per lettera” (LBL) e alessia spaziale (Crutch e Warrington, 2007).

Mendez, Shapira e Clark nel 2007 hanno fatto uno studio di gruppo per testare le disfunzioni di lettura nella PCA e, attraverso un compito di identificazione di lettere affiancate e compiti di lettura di singole parole, è stato riscontrato un effetto importante quando i flanker (elementi circostanti l’obiettivo del compito) erano simili alla lettera target, indipendentemente dalla loro categoria, fossero i flanker numeri o lettere (ad esempio, 55S55 oppure KKXKK) (Mendez, Shapira e Clark, 2007).

È così che è stato suggerito il termine ‘alessia appercettiva’, per evidenziare che tali deficit di lettura sono spesso dati dai deficit di visuopercezione e attenzione visuospaziale nella PCA, questo perché sono stati identificati soventi errori visivi sia per parole con forma irregolare che regolare e una difficoltà molto accentuata per la lettura di non-parole.

Alcuni elementi che influenzano i deficit di lettura nella PCA consistono nell’aumento della spaziatura tra le lettere e della dimensione del carattere delle stesse. La manipolazione di questi due attributi modula l’effetto di affollamento, il quale consiste nel deterioramento della capacità di identificare gli oggetti nel disordine, cioè l’identificazione del target in mezzo ai flankers (Levi, 2008). Infatti, specificamente per la PCA, è stato riscontrato in vari studi che un aumento della spaziatura migliora le prestazioni nei compiti di identificazione delle lettere affiancate,

perciò l'affollamento è implicato nella disfunzione della lettura (Spinelli et al., 2002; Crutch e Warrington, 2009; Zorzi et al., 2012).

Per quanto riguarda invece la dimensione del carattere, è stato riscontrato che spesso i pazienti con PCA lamentano difficoltà nella percezione di oggetti grandi rispetto a quelli più piccoli (Crutch et al., 2013). Questi vengono definiti “effetti di dimensione inversa”, e sono stati imputati ad una riduzione del campo visivo nella PCA (Russell et al., 2004; Crutch et al., 2011). Sia l'evidenza di affollamento che quella di dimensione, nei pazienti con PCA che lamentano deficit nella lettura, sono coerenti con l'atrofia delle aree parietali e occipitali tipica della sindrome in questione (Whitwell et al., 2007; Lehmann et al., 2011).

4.4 Deficit della consapevolezza nello spazio

Quando facciamo riferimento ai deficit di consapevolezza spaziale nella PCA, sono comprese tutte quelle segnalazioni da parte del paziente che lamenta difficoltà con la percezione dello spazio ambientale, con conseguenti deficit di mobilità, ma anche con la percezione del proprio corpo in funzione di compiti semplici come il vestirsi (Nestor P.J., Caine D., Fryer T.D., Clarke J., Hodges J.R., 2003).

Le difficoltà sopra elencate fanno parte di una serie di deficit, che riflettono disturbi non visivi, come agnosia ambientale (incapacità nel riconoscere luoghi familiari), atassia ottica (difficoltà di coordinazione visiva nel raggiungimento di oggetti visti) e aprassia della medicazione (Crutch S.J., Schott J.M., Rabinovici G.D., Murray M., Snowden J.S., Van Der Flier W.M., et al., 2017).

Per quanto riguarda la mobilità, sono stati fatti degli studi con sensori di movimento, che nella PCA fanno emergere problemi di navigazione nello spazio attraverso una camminata discontinua ed esitante (McCarthy I., Suzuki T., Holloway C., Poole T., Frost C., Carton A., et

al., 2019), o ancora indagini in cui è stato riscontrato un evidente disorientamento spaziale dato da una percezione alterata della verticalità visiva e tattile (Day B.L., Ocal D., Peters A., Bancroft M.J., Cash D., Kaski D., et al., 2022).

Indagini recenti trovano riscontro con quelle dei primi resoconti sulla PCA; infatti le difficoltà motorie e di percezione in compiti che richiedono la trasformazione e integrazione spaziale di informazioni visive sono causate principalmente dall'atrofia parietale posteriore, che rende difficile la trasformazione spaziale delle informazioni multisensoriali (Crutch S.J., Lehmann M., Gorgoraptis N., Kaski D., Ryan N., Husain M., et al., 2011).

Nella gestione pratica dei pazienti affetti da PCA che manifestano queste difficoltà nella navigazione e nell'orientamento, dati dalla trasformazione spaziale inadatta descritta sopra, si possono introdurre negli ambienti quotidiani delle caratteristiche salienti, ad esempio un quadro che indichi una posizione particolare, o un riferimento tattile come un corrimano che indichi la posizione spaziale verticale o orizzontale (Yong K., McCarthy I.D., Poole T., Suzuki T., Yang B., Carton A.M., et al., 2018).

CONCLUSIONI

Questo elaborato ha avuto lo scopo di raccogliere le più recenti scoperte, passando attraverso la storia, sulla malattia di Alzheimer e le sue tre principali varianti: frontale, logopenica e atrofia corticale posteriore.

Il punto focale riguardante queste quattro differenti forme cliniche, tutte con malattia di Alzheimer come eziologia primaria sottostante, è la loro analisi differenziale, che si dimostra difficile già dagli esordi della patologia, con conseguenti diagnosi sbagliate e tutt'altro che tempestive.

La malattia di Alzheimer è una patologia degenerativa del sistema nervoso centrale, progressivamente invalidante, caratterizzata dal deterioramento delle funzioni cognitive. Una delle ragioni per cui la diagnosi della malattia di Alzheimer viene spesso ritardata è la mancanza di consapevolezza riguardo alla sua presentazione clinica, comunemente associata solo a una grave demenza e ad una consistente perdita della memoria, come nelle credenze popolari.

Abbiamo infatti visto che la diagnosi precoce e accurata di malattia Alzheimer è contraddistinta da un processo a lungo termine soprattutto per la scarsa conoscenza sulla natura di questa malattia, in aggiunta al fatto che la diagnosi viene spesso ritardata anche per le sue manifestazioni atipiche.

La variante frontale, comportamentale, della malattia di Alzheimer, caratterizzata da cambiamenti di personalità e deficit comportamentali precoci, è quella con maggiori scogli da

superare, abbiamo infatti visto che manca ancora di criteri specifici per la sua diagnosi (Graff-Radford J., Yong K.X.X., Apostolova L.G., et al., 2021).

La variante in questione è stata la più difficile, sebbene molto interessante da affrontare, soprattutto per la poca letteratura disponibile rispetto alle altre varianti studiate, ma anche per la grande somiglianza clinica, che è stata appena citata nel capitolo di riferimento, con la variante comportamentale della Demenza Frontotemporale, con cui condivide la maggior parte di tutta la sintomatologia, a parte qualche piccola discrepanza come deliri e allucinazioni che raramente si manifestano in quest'ultima (Woodward, Rowe, Jones, Villemagne e Varos, 2015). A tal proposito è probabilmente più utile fare una diagnosi differenziale tra la variante comportamentale della malattia di Alzheimer e la malattia di Alzheimer tipica, in aggiunta all'uso di tecniche di neuroimmagine che possano evidenziare le aree principali implicate le, quali saranno diverse, anche in minima parte, dalle aree implicate in altre patologie che possono sembrare simili.

La variante logopenica, linguistica, della malattia di Alzheimer è una sindrome neurodegenerativa caratterizzata dalla perdita graduale di alcune abilità del linguaggio; anch'essa viene spesso confusa con le altre varianti di afasia progressiva primaria, semantica e non fluente, con Demenza Frontotemporale come eziologia primaria sottostante (Rabinovici et al., 2008; Mesulam, 2008; Migliaccio et al., 2009; Grossman, 2010; Kirshner, 2012; Rohrer et al., 2012; Harris e Jones, 2014; Spinelli et al., 2017; Giannini et al., 2017).

Nonostante alcune difficoltà nell'analisi differenziale della variante logopenica con le altre varianti dell'afasia progressiva primaria, negli ultimi decenni sono emerse caratteristiche che riescono a differenziarla in maniera abbastanza evidente: ad esempio il fatto che presenti un declino cognitivo molto più rapido rispetto alle altre varianti di afasia progressiva primaria, in

aggiunta al fatto che sembra esserci un deficit fonologico di fondo, piuttosto che un deficit articolatorio (Gorno-Tempini et al., 2004).

Anche in questo caso le indagini di imaging hanno apportato un grande contributo nella diagnosi e differenziazione della variante linguistica della malattia di Alzheimer rispetto alle altre varianti di afasia progressiva primaria.

Infine, l'atrofia corticale posteriore (PCA), variante visiva della malattia di Alzheimer, è una sindrome clinico-radiologica complessa, caratterizzata da una progressiva perdita delle funzioni corticali superiori, in particolare quelle legate alla percezione visuospatiale e visuoperceptiva, con conseguenti deficit anche riguardanti la mobilità temporali (Crutch S.J., Schott J.M., Rabinovici G.D., Murray M., Snowden J.S., Van Der Flier W.M., et al., 2017).

Questa forma clinica è stata largamente descritta in letteratura, con una grande varietà di manifestazioni sintomatologiche che, spesso e volentieri, possono creare confusione con una conseguente diagnosi ritardata.

Si possono cercare ulteriori certezze per la diagnosi della variante visiva in questioni, anche in questo caso, attraverso il profilo di neuroimmagine, indispensabile per evidenziare le aree deficitarie peculiari della malattia e facendo affidamento ad altre variabili biologiche quali i biomarcatori nel liquor o in altri fluidi periferici quali, ad esempio, il sangue o la saliva (Nestor P.J., Caine D., Fryer T.D. et al., 2003; Rosenbloom M-H., Alkalay A., Agarwal N., et al., 2011).

Sulla malattia di Alzheimer e le varianti atipiche da essa derivate, sono sicuramente stati fatti dei passi da giganti negli ultimi decenni, soprattutto attraverso l'analisi dei profili neuropsicologici e di neuroimmagine ad esse associati (Phillips et al., 2018; Sala et al., 2020).

Mettere in luce le differenze e le peculiarità che rendono in realtà uniche queste differenti patologie è stato lo scopo di questa tesi, approfondendo le caratteristiche nei diversi domini

cognitivi intaccati in ognuna di esse, attraverso un'attenta indagine della letteratura recente, con la speranza di contribuire, anche in maniera marginale, alla ricerca e alla diagnosi tempestiva e differenziale di queste patologie neurodegenerative.

In conclusione, credo sia necessaria una ricerca costante e consistente per la stesura di criteri specifici di diagnosi laddove mancano, come per la variante frontale della malattia di Alzheimer; d'altra parte è ovviamente importante il continuo aggiornamento dei criteri di diagnosi esistenti, per un'analisi precoce e differenziale che possa realmente definirsi tale.

Bibliografia

Alastra, V. (2016). *Alzheimer: un viaggio a più voci. L'esperienza di malattia e cura narrata da pazienti, caregiver e professionisti*. Milano: FrancoAngeli.

Alzheimer A (1907) Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin* 64:146–148.

American Psychiatric Association – DSM5 (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5*. Tr.it. Raffaello Cortina, Milano, 2015.

Aronoff, J. M., Gonnerman, L. M., Almor, A., Arunachalam, S., Kempler, D., & Andersen, E. S. (2006). Information content versus relational knowledge: Semantic deficits in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 44(1), 21-35.

Baddeley, A. D. (1966). Short-term memory for word sequences as a function of acoustic, semantic and formal similarity. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 18(4), 362–365. <https://doi.org/10.1080/14640746608400055>

Baddeley, A. D., Thomson, N., & Buchanan, M. (1975). Word length and the structure of short-term memory. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 14(6), 575-589.

Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559. <https://doi.org/10.1126/science.1736359>

Baddeley, A. (2003). Working Memory: Looking Back and Looking Forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829–839. <https://doi.org/10.1038/nrn1201>

Baddeley A. (2010). Working memory. *Current biology : CB*, 20(4), R136–R140. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014>

Battaglia-Mayer, A., & Caminiti, R. (2002) Optic ataxia as a result of the breakdown of the global tuning fields of parietal neurones. *Brain*, 125, 225–237.

- Beh, S. C., Muthusamy, B., Calabresi, P., Hart, J., Zee, D., Patel, V., & Frohman, E. (2015). Hiding in plain sight: a closer look at posterior cortical atrophy. *Practical neurology*, *15*(1), 5–13. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2014-000883>
- Benson, D. F., Davis, R. J., & Snyder, B. D. (1988). Posterior cortical atrophy. *Archives of neurology*, *45*(7), 789-793.
- Berisha, V., Wang, S., LaCross, A., & Liss, J. (2015). Tracking discourse complexity preceding Alzheimer's disease diagnosis: a case study comparing the press conferences of presidents ronald reagan and george herbert walker bush. *Journal of Alzheimer's Disease*, *45*(3), 959-963.
- Bertolani L., De Renzi E., Faglioni P. (1993). *Normative data on non-verbal memory test of clinical interest*. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, *54*(4):477-486.
- Bianchetti, A., Trabucchi, M. (2010). *Alzheimer*, Bologna: Il Mulino
- Borri, M. (2012). *Storia della malattia di Alzheimer*. Mulino.
- Bozeat, S., Gregory, C. A., Ralph, M. A. L., & Hodges, J. R. (2000). Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *69*(2), 178-186.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, *82*(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Brambati, S. M., Ogar, J., Neuhaus, J., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2009). Reading disorders in primary progressive aphasia: a behavioral and neuroimaging study. *Neuropsychologia*, *47*(8-9), 1893-1900.
- Brazis, P. W., Graff-Radford, N. R., Newman, N. J., & Lee, A. G. (1998). Ishihara color plates as a test for simultanagnosia. *American journal of ophthalmology*, *126*(6), 850-851.
- Breedin, S. D., Saffran, E. M., & Coslett, H. B. (1994). Reversal of the concreteness effect in a patient with semantic dementia. *Cognitive Neuropsychology*, *11*(6), 617–660. <https://doi.org/10.1080/02643299408251987>

Catricalà, E., Gobbi, E., Battista, P. *et al.* SAND: a Screening for Aphasia in NeuroDegeneration. Development and normative data. *Neurol Sci* **38**, 1469–1483 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3001-y>

Chen, Gf., Xu, Th., Yan, Y. *et al.* Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin* **38**, 1205–1235 (2017). <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>

Cipriani, G., Dolciotti L., Picchi M., Bonuccelli U. (2011). Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurological Science*, 32:275-279

Cooper SA. (2012). Higher visual function: hats, wives and disconnections. *Practical Neurology*, 349-357.

Cosentino, E., Palmer, K., Della Pietà, C., Mitolo, M., Meneghello, F., Levedianos, G., ... & Venneri, A. (2020). Association between gait, cognition, and gray matter volumes in mild cognitive impairment and healthy controls. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 34(3), 231-237.

Cronin-Golomb, A., & Hof, P. R. (2004). *Vision in Alzheimer's disease* (Vol. 34). Lulu. com.

Crutch, S.J., & Warrington, E.K. (2009). The relationship between visual crowding and letter confusability: Towards an understanding of dyslexia in posterior cortical atrophy. *Cognitive Neuropsychology*, 26, 471 - 498.

Crutch, S. J., Lehmann, M., Gorgoraptis, N., Kaski, D., Ryan, N., Husain, M., & Warrington, E. K. (2011). Abnormal visual phenomena in posterior cortical atrophy. *Neurocase*, 17(2), 160–177. <https://doi.org/10.1080/13554794.2010.504729>

Crutch, S. J., Lehmann, M., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2012). Posterior cortical atrophy. *The Lancet Neurology*, 11(2), 170-178.

Crutch, S. J., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Murray, M., Snowden, J. S., van der Flier, W. M., Dickerson, B. C., Vandenberghe, R., Ahmed, S., Bak, T. H., Boeve, B. F., Butler, C., Cappa, S. F., Ceccaldi, M., de Souza, L. C., Dubois, B., Felician, O., Galasko, D., Graff-

Radford, J., Graff-Radford, N. R., ... Alzheimer's Association ISTAART Atypical Alzheimer's Disease and Associated Syndromes Professional Interest Area (2017). Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 13(8), 870–884. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.014>

Cummings, J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 48(5 Suppl 6), 10S-16S.

Cummings, J., Aisen, P., Apostolova, L.G. *et al.* Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis* 8, 398–410 (2021). <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.41>

Day, B. L., Ocal, D., Peters, A., Bancroft, M. J., Cash, D., Kaski, D., et al. (2022). Altered visual and haptic verticality perception in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *The Journal of Physiology*, 600(2), 373-391. doi:10.1113/JP282289.

Diamond A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, 64, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

Dillon, C., Serrano, C. M., Castro, D., Leguizamón, P. P., Heisecke, S. L., & Taragano, F. E. (2013). Behavioral symptoms related to cognitive impairment. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 9, 1443–1455. <https://doi.org/10.2147/NDT.S47133>

El Haj, M., Postal, V., Le Gall, D., & Allain, P. (2013). Destination Memory in Mild Alzheimer's Disease. *Behavioral Neurology*, 26(3), 215-216. <https://doi.org/10.3233/BEN-2012-129014>

El Haj, M., Antoine, P., Amouyel, P., Lambert, J. C., Pasquier, F., & Kapogiannis, D. (2016). Apolipoprotein E (APOE) ε4 and episodic memory decline in Alzheimer's disease: A review. *Ageing research reviews*, 27, 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.02.002>

Fernández Calvo, B., Ramos-Campos, F., & Menezes de Lucena, V. (2013). La variante frontal de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Alzheimer típica: un estudio comparativo. *Anales de Psicología / Annals of Psychology*, 29(1), 293–300. <https://doi.org/10.6018/analesps.29.1.138231>

Finkel, S., e Silva, J. C., Cohen, G., Miller, S., & Sartorius, N. (1996). Consensus statement: Behavioural and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on

current knowledge and implications on research and treatment. *International Psychogeriatrics*, 8(3), 19.

Firth, N. C., Primativo, S., Marinescu, R. V., Shakespeare, T. J., Suarez-Gonzalez, A., Lehmann, M., Carton, A., Ocal, D., Pavisic, I., Paterson, R. W., Slattery, C. F., Foulkes, A. J. M., Ridha, B. H., Gil-Néciga, E., Oxtoby, N. P., Young, A. L., Modat, M., Cardoso, M. J., Ourselin, S., Ryan, N. S., ... Crutch, S. J. (2019). Longitudinal neuroanatomical and cognitive progression of posterior cortical atrophy. *Brain : a journal of neurology*, 142(7), 2082–2095. <https://doi.org/10.1093/brain/awz136>

Fittipaldi, S., Ibanez, A., Baez, S., Manes, F., Seden, L., & Garcia, A. M. (2019). More than words: Social cognition across variants of primary progressive aphasia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 100, 263–284. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.02.020>

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

Garrard, P., Maloney, L. M., Hodges, J. R., & Patterson, K. (2005). The effects of very early Alzheimer's disease on the characteristics of writing by a renowned author. *Brain : a journal of neurology*, 128(Pt 2), 250–260. <https://doi.org/10.1093/brain/awh341>

Giannini, L. A., Irwin, D. J., McMillan, C. T., Ash, S., Rascovsky, K., Wolk, D. A., ... & Grossman, M. (2017). Clinical marker for Alzheimer disease pathology in logopenic primary progressive aphasia. *Neurology*, 88(24), 2276-2284.

Giovagnoli, A. R., Aresi, A., Reati, F., Riva, A., Gobbo, C., & Bizzi, A. (2009). The neuropsychological and neuroradiological correlates of slowly progressive visual agnosia. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 30(2), 123–131. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0019-9>

Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J., ... & Miller, B. L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *55*(3), 335-346.

Gorno-Tempini, M. L., Brambati, S. M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N. F., Marcone, A., Perani, D., Garibotto, V., Cappa, S. F., & Miller, B. L. (2008). The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*, *71*(16), 1227–1234.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da>

Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., Ogar, J. M., Rohrer, J. D., Black, S., Boeve, B. F., Manes, F., Dronkers, N. F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B. L., Knopman, D. S., Hodges, J. R., Mesulam, M. M., & Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, *76*(11), 1006–1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>

Graff-Radford, J., Yong, K. X. X., Apostolova, L. G., Bouwman, F. H., Carrillo, M., Dickerson, B. C., Rabinovici, G. D., Schott, J. M., Jones, D. T., & Murray, M. E. (2021). New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *The Lancet Neurology*, *20*(3), 222–234. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30440-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30440-3)

Grossman M. (2010). Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nature reviews. Neurology*, *6*(2), 88–97. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.216>

Habek, M., Hajnšek, S., Žarković, K., Chudy, D., & Mubrin, Z. (2010). Frontal Variant of Alzheimer's Disease: Clinico-CSF-Pathological Correlation. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *37*(1), 118-120. doi:10.1017/S0317167100009768

Harding, E., Sullivan, M. P., Woodbridge, R., Yong, K. X. X., McIntyre, A., Gilhooly, M. L., Gilhooly, K. J., & Crutch, S. J. (2018). 'Because my brain isn't as active as it should be, my eyes don't always see': a qualitative exploration of the stress process for those living with posterior cortical atrophy. *BMJ open*, *8*(2), e018663. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018663>

Harris, J. M., & Jones, M. (2014). Pathology in primary progressive aphasia syndromes. *Current neurology and neuroscience reports*, *14*, 1-10.

Henry, J. D., MacLeod, M. S., Phillips, L. H., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of prospective memory and aging. *Psychology and aging, 19*(1), 27–39. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.1.27>

Hof, P. R., Vogt, B. A., Bouras, C., & Morrison, J. H. (1997). Atypical form of Alzheimer's disease with prominent posterior cortical atrophy: a review of lesion distribution and circuit disconnection in cortical visual pathways. *Vision research, 37*(24), 3609–3625. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(96\)00240-4](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(96)00240-4)

Hsieh, S., Schubert, S., Hoon, C., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2013). Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders, 36*(3-4), 242–250. <https://doi.org/10.1159/000351671>

Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, 14*(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A., & Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Archives of neurology, 56*(10), 1233–1239. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.10.1233>

Johnson, J. C. S., Marshall, C. R., Weil, R. S., Bamiou, D.-E., Hardy, C. J. D., & Warren, J. D. (2021). Hearing and dementia: From ears to brain. *Brain: A Journal of Neurology, 144*(2), 391–401. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa429>

Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *Boston Naming Test (BNT)*. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t27208-000>

Kemper, S., Thompson, M., & Marquis, J. (2001). Longitudinal change in language production: Effects of aging and dementia on grammatical complexity and propositional content. *Psychology and Aging, 16*(4), 600–614. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.16.4.600>

Kertesz, A., Davidson, W., McCabe, P., Takagi, K., & Munoz, D. (2003). Primary progressive aphasia: diagnosis, varieties, evolution. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 9(5), 710–719. <https://doi.org/10.1017/S1355617703950041>

Kertesz, A., Davidson, W., McCabe, P., Takagi, K., & Munoz, D. (2003). Primary progressive aphasia: diagnosis, varieties, evolution. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(5), 710-719.

Kirshner H. S. (2012). Primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: brief history, recent evidence. *Current neurology and neuroscience reports*, 12(6), 709–714. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0307-2>

La Joie, R., Visani, A. V., Lesman-Segev, O. H., Baker, S. L., Edwards, L., Iaccarino, L., Soleimani-Meigooni, D. N., Mellinger, T., Janabi, M., Miller, Z. A., Perry, D. C., Pham, J., Strom, A., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H. J., Miller, B. L., Jagust, W. J., & Rabinovici, G. D. (2021). Association of *APOE4* and Clinical Variability in Alzheimer Disease With the Pattern of Tau- and Amyloid-PET. *Neurology*, 96(5), e650–e661. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011270>

Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, 25(1), 59–70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>

Lehmann, M., Crutch, S. J., Ridgway, G. R., Ridha, B. H., Barnes, J., Warrington, E. K., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2011). Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 32(8), 1466–1476. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.017>

Levi, D. M. (2008). Crowding—An essential bottleneck for object recognition: A mini-review. *Vision research*, 48(5), 635-654

Levy, G., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Côté, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., et al. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 17, 1221–1226. doi: 10.1002/mds.10280

Leyton, C. E., Hsieh, S., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2013). Cognitive decline in logopenic aphasia: more than losing words. *Neurology*, 80(10), 897-903.

Leyton, C. E., Ballard, K. J., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2014). Phonologic errors as a clinical marker of the logopenic variant of PPA. *Neurology*, 82(18), 1620-1627.

Leyton, C. E., Hodges, J. R., McLean, C. A., Kril, J. J., Piguet, O., & Ballard, K. J. (2015). Is the logopenic-variant of primary progressive aphasia a unitary disorder?. *Cortex*, 67, 122-133.

Lunt L, Bramham J, Morris RG, Bullock PR, Selway RP, et al. Prefrontal cortex dysfunction and “jumping to conclusions”: bias or deficit? *J. Neuropsychol.* 2012;6:65–78.

Lyketsos, C. G., Carrillo, M. C., Ryan, J. M., Khachaturian, A. S., Trzepacz, P., Amatniek, J., Cedarbaum, J., Brashear, R., & Miller, D. S. (2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(5), 532–539. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410>

Macchi, G., Brahe, C., & Pomponi, M. (1997). Alois Alzheimer and Gaetano Perusini: should man divide what fate united?. *Behavioural neurology*, 10(4), 105–108. <https://doi.org/10.3233/BEN-1997-10401>

Maillet, A., Krack, P., Lhommée, E., Météreau, E., Klinger, H., Favre, E., Le Bars, D., Schmitt, E., Bichon, A., Pelissier, P., Fraix, V., Castrioto, A., Sgambato-Faure, V., Broussolle, E., Tremblay, L., & Thobois, S. (2016). The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 139(Pt 9), 2486–2502. <https://doi.org/10.1093/brain/aww162>

Manzoni, G.C., & Torelli, P. (2012). *Neurologia*. Società Editrice Esculapio.

Mattsson, N., Groot, C., Jansen, W. J., Landau, S. M., Villemagne, V. L., Engelborghs, S., Mintun, M. M., Lleo, A., Molinuevo, J. L., Jagust, W. J., Frisoni, G. B., Ivanoiu, A., Chételat, G., Resende de Oliveira, C., Rodrigue, K. M., Kornhuber, J., Wallin, A., Klimkowitz-Mrowiec, A., Kandimalla, R., Popp, J., ... Ossenkoppele, R. (2018). Prevalence of the apolipoprotein E ϵ 4 allele in amyloid β positive subjects across the spectrum of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 14(7), 913–924. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.009>

Mazza, M. et al. (2011). Primary cerebral blood flow deficiency and Alzheimer's Disease: shadows and lights. *Journal of Alzheimers Disease*, 23, 375-389.

McIntosh, R. D., & Schenk, T. (2009). Two visual streams for perception and action: current trends. *Neuropsychologia*, 47(6), 1391-1396.

McMonagle, P., Deering, F., Berliner, Y., & Kertesz, A. (2006). The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 66(3), 331-338.

Mendez, M. F., Ghajarania, M., & Perryman, K. M. (2002). Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 14(1), 33–40. <https://doi.org/10.1159/000058331>

Mendez, M. F., Shapira, J. S., & Clark, D. G. (2007). “Apperceptive” alexia in posterior cortical atrophy. *Cortex*, 43(2), 264-270.

Mesulam, M., Wicklund, A., Johnson, N., Rogalski, E., Léger, G. C., Rademaker, A., Weintraub, S., & Bigio, E. H. (2008). Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, 63(6), 709–719. <https://doi.org/10.1002/ana.21388>

Mesulam, M., Wieneke, C., Rogalski, E., Cobia, D., Thompson, C., & Weintraub, S. (2009). Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Archives of neurology*, 66(12), 1545-1551.

Migliaccio, R., Agosta, F., Rascovsky, K., Karydas, A., Bonasera, S., Rabinovici, G. D., ... & Gorno-Tempini, M. L. (2009). Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. *Neurology*, 73(19), 1571-1578.

Milner, B. (1963) Effect of Different Brain Lesions on Card Sorting. *JAMA Neurology*, 9, 90-100. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1963.00460070100010>

Mitchell, M. B., & Atri, A. (2014). Dementia screening and mental status examination in clinical practice. In B. Dickerson & A. Atri (Eds.), *Dementia: Comprehensive principles and practice* (pp. 461–486). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199928453.003.0019>

Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cogn. Psychol.* 2000;41:49–100.

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., and Chertkow, H. 2005. "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment." *J.Am.Geriatr.Soc.* 53(4):695-99.

Nestor, P. J., Caine, D., Fryer, T. D., Clarke, J., & Hodges, J. R. (2003). The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer’s disease) with FDG-PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(11), 1521-1529.

Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS (1980), International classification of impairments, disabilities and handicaps (ICIDH), World Health Organization, Geneva.

Ossenkoppele, R., Schonhaut, D. R., Baker, S. L., O’Neil, J. P., Janabi, M., Ghosh, P. M., ... & Rabinovici, G. D. (2015). Tau, amyloid, and hypometabolism in a patient with posterior cortical atrophy. *Annals of neurology*, 77(2), 338-342.

Owens, T. E., Machulda, M. M., Duffy, J. R., Strand, E. A., Clark, H. M., Boland, S., ... & Josephs, K. A. (2018). Patterns of neuropsychological dysfunction and cortical volume changes in logopenic aphasia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(3), 1015-1025.

Weintraub, S., Rubin, N. P., & Mesulam, M. M. (1990). Primary progressive aphasia: longitudinal course, neuropsychological profile, and language features. *Archives of neurology*, 47(12), 1329-1335.

Parra, M. A., Abrahams, S., Fabi, K., Logie, R., Luzzi, S., & Sala, S. D. (2009). Short-term memory binding deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, 132(4), 1057-1066.

Phillips JS, Da Re F, Dratch L, Xie SX, Irwin DJ, McMillan CT, et al. Neocortical origin and progression of gray matter atrophy in nonamnesic Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging*. 2018;**63**:75–87. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.008.

Piguet, O., Leyton, C. E., Gleeson, L. D., Hoon, C., & Hodges, J. R. (2015). Memory and emotion processing performance contributes to the diagnosis of non-semantic primary progressive aphasia syndromes. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 44(2), 541–547. <https://doi.org/10.3233/JAD-141854>

Pino, O. (2017). *Ricucire i ricordi: La memoria, i suoi disturbi, le evidenze di efficacia dei trattamenti riabilitativi*. Firenze: Mondadori Università.

Pucci, Brizioli, Gainotti, Provinciali, Scarpino, Trabucchi (2004). *Malattia di Alzheimer: manuale per gli operatori*. Milano: FrancoAngeli.

Rabinovici, G. D., Seeley, W. W., Kim, E. J., Gorno-Tempini, M. L., Rascovsky, K., Pagliaro, T. A., ... & Rosen, H. J. (2008). Distinct MRI atrophy patterns in autopsy-proven Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*[®], 22(6), 474-488.

Ridgway, G. R., Lehmann, M., Barnes, J., Rohrer, J. D., Warren, J. D., Crutch, S. J., & Fox, N. C. (2012). Early-onset Alzheimer disease clinical variants: multivariate analyses of cortical thickness. *Neurology*, 79(1), 80-84.

Rohrer, D., Salmon, D. P., Wixted, J. T., & Paulsen, J. S. (1999). The disparate effects of Alzheimer's disease and Huntington's disease on semantic memory. *Neuropsychology*, 13(3), 381–388. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.13.3.381>

Rohrer, D., Wixted, J. T., Salmon, D. P., & Butters, N. (1995). Retrieval from semantic memory and its implications for Alzheimer's disease. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 21(5), 1127–1139. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.21.5.1127>

Rohrer, J. D., Ridgway, G. R., Crutch, S. J., Hailstone, J., Goll, J. C., Clarkson, M. J., ... & Warren, J. D. (2010). Progressive logopenic/phonological aphasia: erosion of the language network. *Neuroimage*, 49(1), 984-993.

Rohrer, J. D., Rossor, M. N., & Warren, J. D. (2012). Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiology of aging*, 33(4), 744-752.

Rosenberg, P. B., Nowrangi, M. A., & Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits?. *Molecular aspects of medicine*, 43, 25-37.

Rosenbloom, M. H., Alkalay, A., Agarwal, N., Baker, S. L., O'Neil, J. P., Janabi, M., ... & Rabinovici, G. D. (2011). Distinct clinical and metabolic deficits in PCA and AD are not related to amyloid distribution. *Neurology*, 76(21), 1789-1796.

Rossi-Arnaud, C., Pieroni, L., Spataro, P., & Baddeley, A. (2012). Working memory and individual differences in the encoding of vertical, horizontal and diagonal symmetry. *Acta Psychologica*, 141(1), 122–132. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2012.06.007>

Rugg, M. D., & King, D. R. (2018). Ventral lateral parietal cortex and episodic memory retrieval. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 107, 238–250. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.012>

Ruksenaite, J., Volkmer, A., Jiang, J. *et al.* Primary Progressive Aphasia: Toward a Pathophysiological Synthesis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 21, 7 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01097-z>

Russell, C., Malhotra, P., & Husain, M. (2004). Attention modulates the visual field in healthy observers and parietal patients. *Neuroreport*, 15(14), 2189–2193. <https://doi.org/10.1097/00001756-200410050-00009>

Ryu, S. H., Katona, C., Rive, B., & Livingston, G. (2005). Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 months: the LASER–AD study. *The American journal of geriatric psychiatry*, 13(11), 976-983.

Sala, A., Caprioglio, C., Santangelo, R. *et al.* Brain metabolic signatures across the Alzheimer's disease spectrum. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47, 256–269 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04559-2>

Salat, D. H., Kaye, J. A., and Janowsky, J. S. (2001). Selective preservation and degeneration within the prefrontal cortex in aging and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 58, 1403–1408. doi: 10.1001/archneur.58.9.1403

Salmon, D. P. (2000). Disorders of memory in Alzheimer's disease In Handbook of Neuropsychology, Cermak LS, ed.

Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2009). Neuropsychological assessment of dementia. *Annual review of psychology*, 60, 257–282. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.57.102904.190024>

Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*, 8(6), 595–608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>

Siddique, H., Hynan, L. S., & Weiner, M. F. (2009). Effect of a serotonin reuptake inhibitor on irritability, apathy, and psychotic symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(6), 915.

Singh, T. D., Josephs, K. A., Machulda, M. M., Drubach, D. A., Apostolova, L. G., Lowe, V. J., & Whitwell, J. L. (2015). Clinical, FDG and amyloid PET imaging in posterior cortical atrophy. *Journal of neurology*, 262(6), 1483–1492. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7732-5>

Spinelli, D., De Luca, M., Judica, A., & Zoccolotti, P. (2002). Crowding effects on word identification in developmental dyslexia. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 38(2), 179–200. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70649-x](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70649-x)

Spinelli, E. G., Mandelli, M. L., Miller, Z. A., Santos-Santos, M. A., Wilson, S. M., Agosta, F., Grinberg, L. T., Huang, E. J., Trojanowski, J. Q., Meyer, M., Henry, M. L., Comi, G., Rabinovici, G., Rosen, H. J., Filippi, M., Miller, B. L., Seeley, W. W., & Gorno-Tempini, M. L. (2017). Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Annals of neurology*, 81(3), 430–443. <https://doi.org/10.1002/ana.2488>

Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. American chemical society.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>

Švob Štrac, D., Pivac, N., & Mück-Šeler, D. (2016). The serotonergic system and cognitive function. *Translational neuroscience*, 7(1), 35–49. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2016-0007>

Taler V., & Phillips N.A., (2008) Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A comparative review, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30:5, 501-556, DOI: [10.1080/13803390701550128](https://doi.org/10.1080/13803390701550128)

Tang-Wai, D. F., Graff-Radford, N. R., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Crook, R., Caselli, R. J., Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2004). Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 63(7), 1168–1174. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000140289.18472.15>

Tarquini, D., Pucci, E., Gasparini, M., Zullo, S., Tiraboschi, P., Bonito, V., Defanti, C.A. (2014). Malattia di Alzheimer: la diagnosi tra ricerca, prassi, clinica ed etica. *Recenti progressi medici*, 105:295-299

Taylor, K. I., Probst, A., Miserez, A. R., Monsch, A. U., & Tolnay, M. (2008). Clinical course of neuropathologically confirmed frontal-variant Alzheimer's disease. *Nature clinical practice. Neurology*, 4(4), 226–232. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0746>

Trabucchi (2005). *Le demenze*. Torino: Stamperia Artistica Nazionale

Warrington, E. K., & Rudge, P. (1995). A comment on apperceptive agnosia. *Brain and cognition*, 28(2), 173–179. <https://doi.org/10.1006/brcg.1995.1163>

Warrington, E. K., & Crutch, S. J. (2007). A within-modality test of semantic knowledge: The Size/Weight Attribute Test. *Neuropsychology*, 21(6), 803–811. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.6.803>

Watson, C. L., Possin, K., Allen, I. E., Hubbard, H. I., Meyer, M., Welch, A. E., Rabinovici, G. D., Rosen, H., Rankin, K. P., Miller, Z., Santos-Santos, M. A., Kramer, J. H., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2018). Visuospatial Functioning in the Primary Progressive Aphasias. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 24(3), 259–268. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000984>

Wechsler, D. (1981). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)*. The Psychological Corporation, New York.

Whitwell, J. L., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C., & Jack, C. R., Jr (2007). 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns

as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, 130(Pt 7), 1777–1786. <https://doi.org/10.1093/brain/awm112>

Wilson, S. M., Henry, M. L., Besbris, M., Ogar, J. M., Dronkers, N. F., Jarrold, W., ... & Gorno-Tempini, M. L. (2010). Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. *Brain*, 133(7), 2069-2088.

Woodward MC, Rowe CC, Jones G, Villemagne VL, Varos TA. Differentiating the frontal presentation of Alzheimer's disease with FDG-PET. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*. 2015 ;44(1):233-242. DOI: 10.3233/jad-141110. PMID: 25261443

Yatawara, C., Lee, D. R., Lim, L., Zhou, J., & Kandiah, N. (2017). Getting Lost Behavior in Patients with Mild Alzheimer's Disease: A Cognitive and Anatomical Model. *Frontiers in medicine*, 4, 201. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00201>

Yong, K. X. X., McCarthy, I. D., Poole, T., Suzuki, T., Yang, B., Carton, A. M., Holloway, C., Papadosifos, N., Boampong, D., Langham, J., Slattery, C. F., Paterson, R. W., Foulkes, A. J. M., Schott, J. M., Frost, C., Tyler, N., & Crutch, S. J. (2018). Navigational cue effects in Alzheimer's disease and posterior cortical atrophy. *Annals of clinical and translational neurology*, 5(6), 697–709. <https://doi.org/10.1002/acn3.566>

Zilli, E. M., & Heilman, K. M. (2015). Allocentric spatial neglect with posterior cortical atrophy. *Neurocase*, 21(2), 190-197.

Zilli, E. M., & Heilman, K. M. (2016). Spatial neglect in a patient with logopenic progressive aphasia. *Neurocase*, 22(1), 30-39.

Zorzi, M., Barbiero, C., Facoetti, A., Lonciari, I., Carrozzi, M., Montico, M., Bravar, L., George, F., Pech-Georgel, C., & Ziegler, J. C. (2012). Extra-large letter spacing improves reading in dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(28), 11455–11459. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205566109>

Immagini

Immagine 1: differenza tra cervello sano e cervello AD.

Fonte:

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/1e/ForgettingCurveITA.png/220px-ForgettingCurveITA.png>

Immagine 2: TC ed RM dell'atrofia corticale occipitale sinistra.

Fonte:

<https://www.pagepress.org/journals/index.php/ni/article/view/7665>