



## **DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA**

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN:  
PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

### **La cognizione sociale in pazienti affetti da malattia di Alzheimer e da demenza frontotemporale: una revisione narrativa**

**Relatore:**

*Chiar.ma Prof.ssa* ANNALENA VENNERI

**Laureanda:**

GIULIA PICCIOLI

**ANNO ACCADEMICO 2022 - 2023**



## Indice

Abstract.....	6
<b>Capitolo 1 – Aspetti neuroanatomici e psicologici delle malattie neurodegenerative .....</b>	<b>9</b>
1.1 – Introduzione.....	9
1.1.1 – Definizione di demenza.....	10
1.1.2 – Possibili eziologie .....	11
1.2 – La malattia di Alzheimer.....	13
1.2.1 – Caratteristiche generali dell’Alzheimer .....	13
1.2.2 – Eziologia e patogenesi .....	15
1.2.3 – Caratteristiche cliniche.....	20
1.2.4 – Genetica.....	27
1.2.5 – I fattori di rischio .....	28
1.2.6 – Criteri diagnostici e aspetti clinici .....	30
1.2.7 – Informazioni di supporto alla diagnosi .....	32
1.3 – Trattamenti e approcci terapeutici .....	34
1.4 – La demenza frontotemporale.....	39
1.4.1 – Cenni storici ed epidemiologia .....	40
1.4.2 – Classificazione FTD e profili neuropsicologici.....	42
1.4.3 – Eziologia e fattori di rischio .....	46
1.4.4 – Criteri diagnostici .....	49
1.5 – Trattamenti e approcci terapeutici .....	55
<b>Capitolo 2 – Social cognition: comprendere noi stessi e la realtà sociale .....</b>	<b>59</b>
2.1 – Cosa si intende per social cognition .....	59
2.2 – Fattori cognitivi e fattori sociali .....	61
2.3 – Le sottocomponenti della social cognition .....	63
2.3.1 – Teoria della mente (ToM) .....	64
2.3.1.1 – I substrati neurali.....	66
2.3.1.2 – Le componenti della ToM .....	67
2.3.2 – Empatia ed emozioni.....	69
2.3.2.1 – I substrati neurali.....	70
2.4 – Correlati neuroanatomici nella cognizione sociale.....	72

2.5 – Deterioramento della cognizione sociale nelle demenze .....	78
2.5.1 – ToM ed emozioni nella demenza frontotemporale .....	82
2.5.2 – ToM ed emozioni nella malattia di Alzheimer .....	85
<b>Capitolo 3 – I domini della cognizione sociale in pazienti affetti da Alzheimer (AD) e demenza frontotemporale (FTD) .....</b>	<b>89</b>
3.1 – Obiettivi.....	89
3.2 – Materiali e metodi.....	90
3.2.1 – Criteri di inclusione ed esclusione .....	91
3.2.2 – Campione e partecipanti.....	92
3.3 – Risultati .....	97
3.4 – Discussione.....	113
3.5 – Conclusione .....	115
Appendice .....	118
Bibliografia .....	123



## **Abstract**

Negli ultimi anni è sempre più nota l'importanza della valutazione della cognizione sociale per caratterizzare le sindromi di demenza, in particolare la malattia di Alzheimer e la demenza frontotemporale sono caratterizzate da deficit in diversi domini cognitivi (teoria della mente che consente di riconoscere gli stati mentali alla base dei comportamenti degli altri, riconoscimento emozioni, ed empatia) e ciò ha suscitato grande attenzione nella letteratura internazionale.

Nella prima parte del presente elaborato verrà fornita una descrizione approfondita sulla malattia di Alzheimer che è la più comune causa di demenza nel mondo, caratterizzata da progressivi deficit comportamentali e cognitivi che compromettono le attività quotidiane, e sulla demenza frontotemporale definita da una degenerazione progressiva delle cellule nervose situate nei lobi frontali e temporali del cervello. Nel secondo capitolo ci si focalizzerà sulla definizione di cognizione sociale, le sue sottocomponenti e i substrati neurali che la definiscono, dal momento che i deficit cognitivi sociali ostacolano l'interazione sociale di un individuo e influenzano negativamente la funzione interpersonale. Nell'ultima parte ci si focalizzerà su una revisione di articoli scientifici in cui si va ad approfondire la presenza di deterioramento della cognizione sociale in pazienti affetti da AD e FTD rispetto a gruppi di controllo sani, i livelli di associazione delle sottocomponenti e si va a verificare se il deficit socio cognitivo possa determinare primi segnali di peggioramento della malattia e portare ad un aggravamento della condizione psicologica del paziente sulla condotta quotidiana.

## **Abstract**

In the last few years, the importance of social cognition assessment to characterize dementia syndrome has been recognised. Both Alzheimer's disease (AD) and frontotemporal dementia (FTD) are characterised by impairments in different aspects of social cognition such as theory of mind that allows the recognition of the mental states at the base of others' behaviours, emotion recognition, and empathy; these impairments have attracted great attention in the international literature.

In the first part of this dissertation, an in-depth description of Alzheimer's disease, which is the most common cause of dementia in the world, characterised by progressive behavioural and cognitive deficits affecting daily activities, will be provided. A description of frontotemporal dementia defined by progressive degeneration of nerve cells located in the frontal and temporal lobes of the brain will be also provided. The second chapter will focus on the definition of social cognition, its sub-components and the neural substrates that underpin it, since there is evidence that social cognitive deficits hinder an individual's social interaction and negatively affect interpersonal function. In the last part we will focus on a review of the scientific papers in which the presence of deterioration of social cognition in AD and FTD patients has been identified. We will focus on studies in which the levels of association of sub-components of social function have been investigated and on those that have studied whether the presence of a socio-cognitive deficit can flag the early signs of worsening of the disease and lead to an aggravation of the psychological condition of the patient in their daily conduct.





## Capitolo 1

### Aspetti neuroanatomici e psicologici delle malattie neurodegenerative

#### 1.1 – Introduzione

Le malattie neurodegenerative (malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, demenza frontotemporale, la sclerosi laterale amiotrofica, lesioni del midollo spinale, malattia di Huntington, la demenza da corpi di Lewy) sono un insieme di malattie croniche definite dalla graduale perdita e disgregazione di popolazioni di neuroni, selettivamente vulnerabili, del sistema nervoso centrale o periferico, che contrasta con la perdita neuronale statica alla base di disturbi metabolici o tossici (Dugger et al., 2017). Sono considerate entità cliniche separate poiché colpiscono varie aree cerebrali e presentano sintomi distinti (Bordoni et al., 2020).

Sono caratterizzate da degenerazione irreversibile e disfunzione delle sinapsi, dei neuroni, delle cellule gliali e delle loro reti in alcune aree del cervello (Pathak et al., 2022). La morte delle cellule neuronali del sistema nervoso centrale è sempre stato un processo complesso da decifrare, poiché in condizioni fisiologiche normali è limitata sia nel cervello adulto che nell'anziano; invece, in condizioni patologiche di varie malattie neurodegenerative, la morte cellulare e la conseguente restrizione di una specifica zona del cervello rappresentano una caratteristica patologica importante alla base di malattie neurodegenerative, come nella malattia di Alzheimer (Chang et al., 2018).

Le malattie neurodegenerative rappresentano un grande problema e una causa crescente di mortalità in tutto il mondo, in modo particolare tra la popolazione anziana (Bordoni et al., 2020).

Nonostante vari studi, la causa esatta di queste malattie è ancora sconosciuta e fino ad ora esistono solamente trattamenti sintomatici (Bordoni et al., 2020).

### 1.1.1 – Definizione di demenza

Il termine “demenza” si riferisce ad una compromissione stabile e globale delle funzioni cerebrali superiori come la memoria, il linguaggio, la gestione di attività quotidiane, la consapevolezza degli stati emotivi (Organizzazione Mondiale della Sanità, 2017) e perdita della capacità di prendersi cura di sé (Amaducci et al., 1990).

La demenza modifica e cambia radicalmente la vita delle persone coinvolte, sia del paziente stesso che subisce una progressiva degenerazione delle sue facoltà mentali, sia dei familiari e di chi assiste il paziente (Organizzazione Mondiale della Sanità, 2017); la demenza è stata definita nel 2016 come una “priorità mondiale di salute pubblica” (Rabbito et al., 2020), dal momento che rappresenta un problema anche sulla società che si accresce con l’aumentare dell’aspettativa di vita (Kester et al., 2009).

Per diverso tempo, la demenza è stata considerata un problema comune e nella norma del processo di invecchiamento del singolo individuo, ma nel 1863 il medico e gerontologo Nascher sostenne che essa andasse separata dal processo fisiologico di invecchiamento, che, a parer suo, non è patologico (Clarfield, 1990).

Nel Manuale Diagnostico e statistico dei disturbi mentali, il DSM-V, (American Psychiatric Association, 2013) è presente la definizione di demenza e i criteri clinici per poterla diagnosticare. La demenza deve includere diversi deficit cognitivi, tra cui compromissione della memoria e un deficit tra afasia, aprassia, agnosia e funzioni esecutive. I sintomi non

devono verificarsi soltanto nel corso del *delirium*, ma devono essere abbastanza gravi da causare difficoltà in ambito lavorativo e sociale.

E' stato possibile effettuare una classificazione delle demenze in base a vari fattori, quali l'età, l'eziologia, la prognosi e la sede della lesione (Manzoni et al., 2012):

- demenze primarie o degenerative: malattia di Huntington, malattia di Alzheimer, demenza frontotemporale, degenerazione cortico-basale, demenza a corpi di Lewy, malattia di Parkinson, paralisi sopranucleare progressiva;
- demenze secondarie: demenza vascolare, demenze da atrofia cerebrale paracarcinomatosa, demenze collagenopatiche, idrocefalo normoteso, demenze tossiche, demenze carenziali, pseudo demenze, post-infettive (da prioni e da HIV), forme post-traumatiche, demenze disendocrine.

Differiscono nelle loro manifestazioni e sintomi specifici, ma condividono una caratteristica comune che è la neurodegenerazione, la quale causa menomazioni cognitive, motorie e/o sensoriali.

### 1.1.2 – Possibili eziologie

Le malattie neurodegenerative sono malattie ereditarie, sporadiche e rare del sistema nervoso centrale, che causano una perdita progressiva della funzione di specifiche popolazioni di neuroni e delle loro connessioni (Reith, 2018); questi danni alle cellule cerebrali sono le cause principali di demenza e interferiscono con la capacità delle cellule di comunicare tra

loro, per cui il pensiero, le sensazioni e il comportamento ne risentono. Le conseguenze possono essere gravi menomazioni e dipendenza dalle cure (Reith, 2018).

La maggior parte delle malattie neurodegenerative sono caratterizzate dall'accumulo di aggregati proteici, di cui alcuni sono tossici per le cellule (Davis et al., 2018). In alcune malattie, gli aggregati proteici possono passare da un neurone all'altro lungo reti connesse, nonostante il ruolo di questo fenomeno di diffusione nella patogenesi non sia ancora del tutto chiaro (Davis et al., 2018).

La demenza è rara nei giovani e nella mezza età, ma dopo i 50 anni diventa sempre più comune: all'età di 60-65 anni ne è colpito circa l'1% della popolazione, percentuale che sale al 10% e fino al 35% nella popolazione di età superiore agli 85 anni (Kester et al., 2009). Inoltre, in età superiore agli 80 anni, la demenza è più comune negli uomini che nelle donne (Kester et al., 2009).

Nei pazienti con demenza ad esordio tardivo (dai 65 anni in su), circa la metà soffre di malattia di Alzheimer, il 16% di demenza vascolare, mentre il 30% di altre forme di demenza tra cui la demenza a corpi di Lewy e la demenza frontotemporale (Kester et al., 2009).

E' importante comprendere la fisiopatologia delle diverse cause, i tipi di demenza e successivamente effettuare una diagnosi precoce attraverso strumenti che siano anche in grado di predire la prognosi: probabilmente è più semplice rallentare l'evoluzione della malattia piuttosto che annullarla (Kester et al., 2009). Sono comunque necessari diversi sforzi per raggiungere una diagnosi differenziale accurata, dal momento che il 10-15% delle sindromi di demenza sono reversibili se viene applicata un'adeguata terapia (Amaducci et al., 1990).

In seguito mi concentrerò in modo particolare soltanto su due tipi di demenza: la malattia di Alzheimer e la demenza frontotemporale.

## 1.2 – La malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer (AD) è una malattia neurodegenerativa graduale, progressiva e debilitante che uccide gradualmente le cellule nervose, specialmente nelle aree del cervello che regolano i processi di apprendimento, memoria, funzione prassica, linguaggio, funzioni esecutive e abilità visuospatiali, e ne caratterizza la loro compromissione (Wang et al., 2016). E' caratterizzata da un disturbo mnesico in primo piano e da un aggravamento progressivo associato ad un'alterazione delle funzioni esecutive, strumentali, del ragionamento e del giudizio (Paulin et al., 2010).

Rappresenta la forma più comune di demenza e si riferisce al declino cognitivo e funzionale associato all'età, insieme ad una certa neuropatologia (Soria Lopez et al., 2019). La malattia di Alzheimer deve il proprio nome allo psichiatra e neuropatologo tedesco Alois Alzheimer che ebbe il merito di aver descritto per primo la malattia nel 1907. Le sue osservazioni derivano da studi condotti su una donna di 51 anni, Auguste Deter, morta nel 1911 in seguito ad una malattia mentale, a quel tempo sconosciuta, che mostrava un'anomalia all'interno del tessuto cerebrale. La paziente aveva evidenti problemi di memoria, linguaggio e di funzioni esecutive e, quando morì, Alzheimer esaminò il suo cervello al microscopio usando metodi istologici appropriati e trovò già vecchie placche, masse di fibre nervose e angiopatia amiloide; questi risultati rappresentano le caratteristiche neuropatologiche della malattia (Bondi et al., 2017).

### 1.2.1 – Caratteristiche generali dell'Alzheimer

L'Alzheimer compromette e riduce l'aspettativa di vita delle persone che ne sono affette: le

complicanze della patologia nelle fasi più avanzate e gravi possono risultare anche fatali. L'aspettativa di vita media per una persona di età pari o superiore a 65 anni con diagnosi di malattia di Alzheimer è di circa 4-8 anni, però alcuni individui che ne sono affetti possono vivere fino a 20 anni dopo i primi segni della malattia (Kumar et al., 2022).

Uno studio olandese di Scheltens et al. (2021) ha valutato la sopravvivenza dopo una diagnosi di demenza in quasi 60.000 individui e ha riportato tempi di sopravvivenza di 3-4 anni. In uno studio europeo, basato sulla popolazione che frequenta le cliniche della memoria, il tempo di sopravvivenza mediano era di 6 anni dopo una diagnosi di demenza da malattia di Alzheimer (mediana = 6.2 anni, con un range 6.0 – 6.5 anni); questa stima coincide con uno studio multicentrico che ha fornito stime di durata non solo dello stadio di demenza, ma anche dello stadio prodromico (lieve deterioramento cognitivo o MCI) e dello stadio preclinico della malattia di Alzheimer (Scheltens et al., 2021). Per un individuo di 70 anni, la durata stimata è di 10 anni per lo stadio preclinico, 4 anni per lo stadio prodromico e 6 anni per lo stadio di demenza della malattia di Alzheimer, per un totale di 20 anni (Scheltens et al., 2021). Un primo tentativo di stimare la prevalenza sulla base di una definizione biologica (piuttosto che clinica) ha mostrato che, all'età di 85 anni, la prevalenza della malattia di Alzheimer definita biologicamente è 3 volte superiore a quella della malattia di Alzheimer definita clinicamente (Scheltens et al., 2021).

L'AD è la principale causa di demenza, rappresenta da sola il 50-75% delle diagnosi complessive di demenza e colpisce il 20% dei soggetti oltre i 75 anni di età (Paulin et al., 2010).

E' quasi esclusivamente determinata dall'invecchiamento della popolazione ed è una condizione dell'età avanzata (Gregorini et al., 2005; Lane et al., 2018).

La prevalenza globale della patologia si stima raggiunga i 24 milioni e si prevede che quadruplicherà entro il 2050 (Kumar et al., 2022), con due terzi che vivono in paesi a basso e medio reddito; inoltre, sempre più prove suggeriscono che l'incidenza della demenza è in calo nei paesi ad alto reddito, sebbene le prove di un calo della prevalenza siano meno convincenti (Scheltens et al., 2021).

L'incidenza della malattia di Alzheimer raddoppia ogni 5 anni, dopo i 65 anni di età (Lane et al., 2018); i tassi di incidenza sono poco più superiori per le donne rispetto agli uomini, specialmente dopo gli 85 anni (Kumar et al., 2022).

Secondo quanto riportato dall'OMS, ogni anno, nel Mondo, si registrerebbero dai 6 ai 7 milioni di nuovi casi di Alzheimer (10 milioni di nuovi casi di demenza in totale).

### 1.2.2 – Eziologia e patogenesi

Nonostante vari studi e progressi nel corso degli anni, non si conoscono ancora con certezza le cause responsabili della patologia, così come la sua eziologia rimane sconosciuta (Gregorini et al., 2005).

La malattia inizia tipicamente nella corteccia entorinale dell'ippocampo (Kumar et al., 2022), è colpita principalmente la corteccia associativa, lasciando la corteccia sensoriale primaria e le aree motorie relativamente intatte, anche nelle fasi più avanzate della malattia.

La malattia di Alzheimer è contraddistinta in:

- forma sporadica (o forma senile): è responsabile del 90% dei casi, non è associata ad una causa specifica riconosciuta. L'età è il fattore principale di rischio e si manifesta dopo i 65 anni di età;

- forma familiare: è responsabile del restante 10% dei casi e dipende dalla presenza di mutazioni genetiche. Si manifesta prima dei 60-65 anni di età e sono una percentuale molto bassa e rara (Rabbito et al., 2020).

L'AD può colpire anche individui giovani tra i 30 e i 60 anni di età per cui si parla di Alzheimer a esordio precoce o Alzheimer giovanile (forma presenile): questa è poco diffusa e costituisce il 5-10% di tutti i casi di Alzheimer.

Solo attraverso la ricerca si può migliorare la conoscenza dell'eziologia della malattia, così da poter attuare strategie di cura e prevenzione sempre più "su misura" per il singolo paziente e finalizzate alla riduzione dei costi sociali complessivi della cura (Robinson et al., 2017).

Riguardo la patogenesi della malattia di Alzheimer, è stato dimostrato che, grazie alle indagini e studi svolti tramite PET, risonanza magnetica e all'esame autoptico (*post-mortem*), il cervello di un malato di Alzheimer mostra diverse anomalie che sono il risultato di un processo neurodegenerativo molto complesso: è presente un fenomeno di atrofia cerebrale, ovvero c'è stata una riduzione del tessuto cerebrale a seguito di necrosi cellulare o ad un rimpicciolimento di cellule neurali. Questa atrofia è parecchio evidente a livello di ippocampo e di amigdala, che sono le aree principali coinvolte nella capacità di memorizzazione. Inoltre, è stato riscontrato un accumulo anomalo di aggregati proteici sia a livello extracellulare (esterno) che intracellulare (interno) dei neuroni che vanno ad ostacolare la loro sopravvivenza e funzionalità, non riuscendo a comunicare correttamente, a trasmettere informazioni vantaggiose per ricordare ciò che è stato eseguito recentemente e a creare semplici ricordi per poi dimenticare lentamente anche i ricordi più lontani (Soria Lopez et al., 2019). Il cervello del paziente apparirà danneggiato a diversi livelli, presenterà un danno anche ai vasi sanguigni e uno stato di infiammazione cerebrale persistente (Soria Lopez et al.,



2019).

Le caratteristiche cardinali della malattia di Alzheimer sono la presenza di placche di proteina beta-amiloide e di grovigli neurofibrillari di proteina tau-iperfosforilata (Lane et al., 2018). Il fenomeno neuropatologico più evidente e maggiormente studiato in AD è l'eccessiva produzione del peptide beta-amiloide ( $A\beta$ ) nel cervello dei pazienti, anche se non è ancora chiaro che ne sia la causa, però va ad innescare dei meccanismi neurodegenerativi che portano verso la demenza; in particolare l'ammasso di  $A\beta_{42}$ , una forma neurotossica della proteina caratterizzata da proprietà idrofobiche e prodotta principalmente dalle cellule microgliali e dagli astrociti (Rabbito et al., 2020).

All'esterno dei neuroni emergono aggregati di peptide beta-amiloide ( $A\beta$ ) che formano delle placche a livello cerebrale, invece all'interno vi sono ammassi neurofibrillari di proteina tau iperfosforilata che causa la formazione di aggregati neurofibrillari a seguito di eccessive quantità di ioni fosfato che alterano la struttura molecolare di tali proteine (Hardy e Selkoe, 2002; Rabbito et al., 2020). I filamenti anormali si osservano principalmente nei neuroni della corteccia entorinale e nell'ippocampo; inoltre, la distribuzione e l'entità di questi determina il grado e il decorso della malattia (Ladavas et al., 1995; Lane et al., 2018).

I depositi di proteina  $A\beta$  rappresentano il fenomeno patologico più precoce. Vi sono diversi tipi di aggregati che si formano nel cervello e si differenziano in base alla dimensione e complessità strutturale: dai piccoli aggregati chiamati "oligomeri" alle "placche senili" tipiche di questa patologia (Rabbito et al., 2020). Le placche senili hanno forma rotondeggiante e si presentano solitamente prima nei lobi temporali mediali e poi nei lobi parietali e frontali. Alla base dell'ammasso di  $A\beta$  vi è un'alterazione del normale metabolismo della proteina precursore dell'amiloide. Nei soggetti affetti da AD l'enzima beta-secretasi porta ad una

produzione di beta-amiloide anomala depositandosi negli aggregati extracellulari sulla membrana dei neuroni.

Il ruolo degli aggregati proteici ancora non è del tutto chiaro: gli studiosi ritengono che le placche beta-amiloide e gli ammassi di proteina tau vadano ad interferire con la normale trasmissione nervosa interneurone e possono causare la morte della cellula nervosa (Rabbito et al., 2020).

E' importante individuare quelli che sono gli stadi della demenza, a partire da stadi più precoci che possono anticipare la soglia critica della patologia. Nel 2011 il National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) ha definito dei criteri diagnostici sia per la fase preclinica sia per quella sintomatica della malattia di Alzheimer (Bianchetti, 2012) che si basano su diverse nozioni: a) il processo patologico che è alla base della malattia inizia molto tempo prima della comparsa dei primi sintomi; b) le alterazioni neuropatologiche vengono rilevate attraverso specifici marcatori; c) prima della fase dichiarata di demenza, è quasi sempre presente una fase clinica dove i sintomi sono lievi e spesso sono caratterizzati da compromissione della memoria (Bianchetti, 2012).

Sono presenti tre diverse fasi progressive dell'AD (Bianchetti, 2012):

- fase preclinica: gli individui sono asintomatici con prove di laboratorio definite. L'identificazione dei biomarcatori può aiutare a diagnosticare la malattia di Alzheimer in questa fase, in particolare un basso livello di amiloide e un aumento delle proteine tau nel liquido cerebrospinale (Kumar et al., 2022). Un'altra analisi di risonanza magnetica ha mostrato che la combinazione di diverse variabili quali positività per la variante  $\epsilon 4$  del gene APOE ( $Apo\epsilon 4$ ), aumento della proteina tau nel liquido

cerebrospinale, spessore della corteccia entorinale destra e volume dell'ippocampo destro, può predire la progressione verso la fase prodromica (Kumar et al., 2022);

- fase prodromica: corrisponde alla fase sintomatica, definita anche disturbo cognitivo minimo o Mild Cognitive Impairment (MCI) o disturbo neurocognitivo lieve secondo il DSM-V. I pazienti mostrano danni sia nella memoria che in altri domini quali funzioni esecutive e linguistiche (Kumar et al., 2022), ma nonostante ciò continuano a lavorare, socializzare e funzionare in maniera indipendente. I fattori di rischio per la progressione verso la demenza comprendono la gravità della compromissione al momento della diagnosi oltre ad altri fattori di rischio per AD (Kumar et al., 2022);
- fase di demenza: i sintomi sono abbastanza gravi tali da soddisfare i criteri diagnostici di demenza o di disturbo neurocognitivo maggiore secondo il DSM-V. I pazienti presentano disturbi di memoria invalidanti (Kumar et al., 2022). I cambiamenti linguistici includono anomia, errori parafasici, diminuzione della produzione verbale spontanea e tendenza alla circonlocuzione per evitare parole dimenticate, anche compromissione delle capacità visuospatiali che porta al vagabondaggio nell'ambiente quotidiano e all'aprassia costruttiva (incapacità di usare elementi singoli per produrre una figura modello complesso) (Kumar et al., 2022). Inoltre, il 20-40% dei malati avrà deliri (quali allucinazioni visive e olfattive) e comportamenti dirompenti, possono perdere il normale ritmo circadiano sonno-veglia (Kumar et al., 2022).

L'MCI rappresenterebbe lo stadio prodromico di AD. Descrive una condizione in cui i pazienti presentano un livello ragionevole di declino cognitivo, al di fuori del range di invecchiamento normale, che non ha ancora progredito verso la demenza né ha causato un deficit funzionale significativo. Negli ultimi anni, l'MCI ha guadagnato una notevole

attenzione come condizione patologica riconoscibile ed entità diagnostica (Petersen, 2004). Un lieve declino cognitivo è più grave di quello previsto per età basato sul livello educativo di un individuo, ma non sufficientemente grave da incidere sulle attività quotidiane o sulle abilità sociali. In questa fase, i pazienti hanno sintomi di deterioramento cognitivo, ma sono ancora in grado di svolgere attività sociali e quotidiane, questo perché sono ancora conservate alcune funzioni cognitive sia nel MCI che nella malattia di Alzheimer. L' MCI è però una condizione ad alto rischio per lo sviluppo di AD (Yao et al., 2022).

La durata delle fasi cliniche è incerta; le alterazioni dei biomarcatori sono dimostrabili già 10-20 anni prima della comparsa dei primi sintomi clinici della patologia e la comparsa di un deterioramento cognitivo tipo MCI non è seguita inevitabilmente ed in modo prevedibile da una fase di demenza accertata (Bianchetti, 2012).

Uno studio recente (Bianchetti, 2012) ha dimostrato che, ad un anno di distanza, solo una piccola percentuale di soggetti con MCI muta a demenza (3%) o peggiora (20%), mentre una parte migliora o torna normale (6-53%) oppure rimane stabile (30%).

### 1.2.3 – Caratteristiche cliniche

I sintomi della malattia di Alzheimer dipendono dallo stadio della patologia, che determina il grado di deterioramento cognitivo (Kumar et al., 2022). I primi sintomi dell'AD solitamente sono difficili da identificare, in quanto riguardano semplici dimenticanze ed errori, simili a quelli rilevati nell'invecchiamento fisiologico e molto comuni a tutte le persone sane.

A riguardo, la Federazione Alzheimer Italia ha segnalato dieci sintomi allarmanti da tenere in considerazione e da non sottovalutare, che possono manifestarsi in maniera discontinua o

tendono ad aggravarsi intaccando il funzionamento del paziente, che diventa inabile a condurre una vita normale (Di Nuovo et al., 2013):

1. difficoltà nelle attività quotidiane;
2. perdita di memoria degli eventi più recenti con confusione generalizzata e compromissione del consolidamento o dell'archiviazione delle informazioni, mentre la registrazione e richiamo immediato rimangono intatti. Si verifica amnesia anterograda (incapacità di apprendere e ricordare nuove informazioni) e deficit di memoria episodica, dovuto alle difficoltà nel consolidare/archiviare nuove informazioni. La compromissione della memoria episodica è principalmente dovuta alla disfunzione dei circuiti temporo-mesiali, con l'accumulo di grovigli neurofibrillari come principale caratteristica neuropatologica;
3. disorientamento spaziale-temporale (ad es.: dimenticare la strada di casa);
4. difficoltà di linguaggio (perdita di parole semplici). I pazienti mostrano cambiamenti nella denominazione degli oggetti, nella fluidità verbale (soprattutto fluidità categoriale) e nella categorizzazione semantica, con presenza di danni nelle regioni corticali associative fronto-temporo-parietali;
5. perdita della capacità di giudizio (ad es.: scelte improprie nel vestirsi);
6. errori nel riporre gli oggetti;
7. cambiamenti di personalità;
8. cambiamenti di umore rapidi;
9. mancanza di iniziativa (anche per le attività che prima erano considerate piacevoli dall'individuo);
10. difficoltà di pensiero astratto (ad es.: eseguire calcoli semplici).

Nel corso della malattia possono presentarsi anche altri sintomi come i cambiamenti

comportamentali, allucinazioni, convulsioni e mobilità ridotta (Lane et al., 2018). Nelle fasi iniziali la compromissione delle funzioni esecutive (deficit di pianificazione e organizzazione) può variare da lieve a significativa (Kumar et al., 2022); i pazienti con AD mostrano dei deficit durante il decorso della malattia principalmente a causa dell'accumulo di grovigli neurofibrillari nella corteccia prefrontale, andando poi ad influire su funzioni come problem solving (risoluzione dei problemi), comportamento guidato dai segnali, automonitoraggio e sequenziamento. Sono presenti anche problemi di memoria lavoro.

Nella malattia di AD sono presenti disturbi del linguaggio (soprattutto anomia cioè la difficoltà nella denominazione di stimoli semplici, parafasia verbale cioè uso inappropriato o distorto delle parole che si riferiscono a oggetti semplici, logopenia, perseverazioni verbali ed ecolalie) e compromissione delle abilità visuospatiali, anche sintomi neuropsichiatrici tra cui alterazioni della personalità e del comportamento, ritiro sociale, agitazione, apatia, ansia, depressione, disturbi della sfera affettiva, disinibizione, vagabondaggio e psicosi (deliri di persecuzione, eccessiva sospettosità e allucinazioni visive e uditive, percezioni errate, credenze maniacali), specialmente nelle fasi intermedie e avanzate (Kumar et al., 2022).

Nelle fasi più avanzate sono diffusi anche i disturbi del sonno, disfunzione olfattiva, la disprassia (difficoltà nell'esecuzione dei compiti motori appresi), sintomi parkinsoniani e segni motori extrapiramidali (acatisia, distonia), seguiti da incontinenza, riflessi primitivi e totale bisogno di assistenza, dal momento che il soggetto diventa completamente incapace di occuparsi di sé stesso (Kumar et al., 2022).

Inoltre, l'Alzheimer è caratterizzata da un indebolimento dell'attenzione complessa, cioè del sistema di allerta e sistema di orientamento (Malholtra, 2019).

E' possibile suddividere il progredire della malattia in tre fasi, che si differenziano dal grado di declino cognitivo, con decorso tra i 10 e i 20 anni (Trabucchi, 2005):

- I. fase iniziale: il soggetto presenta lieve deficit mnestico per gli eventi recenti e iniziali deficit di linguaggio e disattenzione, dimenticanza delle conversazioni o di eventi recenti, dei nomi di luoghi e cose, perdita di oggetti, difficoltà a riconoscere gli oggetti e le cose precedentemente conosciute (agnosia), perdita delle capacità di leggere e scrivere. E' difficile riconoscere la malattia nelle sue prime fasi perché i neuroni iniziano a danneggiarsi molti anni prima rispetto a quando emergono i primi sintomi visibili, per cui è complicato anche riuscire a bloccare il processo patologico e ripristinare le funzioni cerebrali; ciò spiega i diversi fallimenti avvenuti negli anni con le terapie dirette contro l' A $\beta$  e con altri meccanismi d'azione. Infatti oggi i pazienti ricevono soltanto cure sintomatiche che mirano ad alleviare i sintomi, ma non bloccano e arrestano il processo patologico (Trabucchi, 2005);
- II. fase intermedia: peggioramento dei sintomi iniziali quali deficit mnestico, difficoltà di linguaggio e calcolo ed emerge il disorientamento spazio-temporale. Ulteriori sintomi: problemi di memoria a lungo termine (danneggiamento alla memoria autobiografica, prospettica e, nelle ultime fasi della patologia anche a quella procedurale) perdita di parte delle abilità cognitive, di ragionamento, apprendimento e di giudizio, instabilità emotiva, comportamenti ripetitivi e ossessivi, confusione, allucinazioni uditive e sonno disturbato, richiesta di aiuto e di supporto durante le attività di vita quotidiana (es.: nel lavarsi, vestirsi o utilizzare il bagno) (Trabucchi, 2005);
- III. fase terminale: il quadro sintomatologico peggiora ulteriormente e diventa incompatibile con una vita normale. Le capacità cognitive risultano completamente compromesse, prevale l'assistenza al malato (nel mangiare, vestirsi e lavarsi), emergono problemi sia nella comprensione che nella produzione del discorso e nuove problematiche quali: perdita del controllo motorio, della funzione intestinale e

vescicale (incontinenza), difficoltà di deglutizione e perdita di peso, incapacità di riconoscere i propri familiari (Trabucchi, 2005).

In particolare, nella fase avanzata di AD, si identificano tre fasi:

1. Stadio amnestico caratterizzato da deficit di memoria episodica e deficit linguistici;
2. Fase di demenza caratterizzata dalla perdita di capacità intellettuali e difficoltà nelle attività di vita quotidiana limitando la loro capacità di condurre una vita indipendente;
3. Fase vegetativa caratterizzata dall'incapacità di prendersi cura dei propri bisogni primari. I primi deficit che appaiono possono essere esaminati solo dall'indagine neuropsicologica e non con metodi di neuroimaging (Della Sala e Venneri, 2000). La valutazione neuropsicologica si basa su vari stadi: storia clinica del paziente, fase di screening tramite l'uso di batterie di test standardizzati per rilevare la presenza di un decadimento e, in caso positivo, utilizzare test specifici per indagare la gravità in maniera più precisa, quali il 'Clock Drawing Test' per il ragionamento generale, il 'Trail Making Test' per l'attenzione, e il 'Token Test' per il linguaggio (Di Nuovo et al., 2013). Inoltre, l'indagine neuropsicologica permette di stabilire anche dei punti di riferimento per osservare l'evolversi della patologia con il passare del tempo (Bianchetti et al., 2010).

Non esistono degli esami medici che stabiliscano una diagnosi certa *pre-mortem*, per cui il processo diagnostico può richiedere tempo e risultare complicato.

La demenza porta a difficoltà nelle relazioni sociali, nella sfera affettiva, disorientamento spaziale e temporale, progressiva perdita di autonomia, per cui sono presenti percorsi diversi a seconda del paziente affetto. Riguardo il dominio visuo-spaziale, i pazienti con Alzheimer mostrano deficit nell'orientamento e nell'elaborazione visiva delle informazioni, nella



percezione visiva di stimoli in movimento e anche nelle abilità visuo-costruttive (Weintraub et al., 2012).

In uno studio effettuato da Salimi et al. del 2019, è stato dimostrato che i pazienti affetti da AD presentavano prestazioni significativamente peggiori rispetto ai controlli e ai pazienti con demenza frontotemporale in tutti i compiti di tipo visuo-spaziale, tra cui il test della figura complessa di Rey (test che indaga la prassia costruttiva e la memoria visuo-spaziale sia negli adulti che negli anziani) e il test dell'orologio (indaga le funzioni esecutive, le abilità prassico-costruttive e le capacità visuo-spaziali). Le capacità visuo-costruttive solitamente vengono mediate dal lobo parietale che nel paziente affetto da AD sembra avere un mancato funzionamento e sembra essere inefficiente. I due test si sono dimostrati validi strumenti di tipo non invasivo che possono essere utilizzati a fini diagnostici per la malattia di Alzheimer (Salimi et al., 2017).

La malattia, infatti, progredisce in tempi diversi a seconda del paziente: può progredire rapidamente o svilupparsi più lentamente, rendendo il paziente sempre meno capace nelle attività quotidiane e privandolo della sua indipendenza fino a non riconoscere i propri familiari.

Inoltre, vengono usati altri test di screening come: il Mini Mental State Examination (MMSE) che è il più usato per la breve durata e per la buona riproducibilità, permette in pochi minuti di indagare le aree cognitive di memoria immediata, attenzione, orientamento temporale, spaziale, linguaggio, memoria di richiamo e prassia visuo-costruttiva (Arevalo-Rodriguez et al., 2015); il Montreal Cognitive Assessment (MoCA), uno strumento utile per un rapido screening del deterioramento cognitivo lieve, ha durata di somministrazione breve e indaga le stesse aree del MMSE (Arevalo-Rodriguez et al., 2015).

Oggi è possibile diagnosticare la malattia di Alzheimer *in vivo*, poichè l'uso di strumenti avanzati e le indagini neuropsicologiche hanno permesso di riconoscerla rispetto ad altre forme di demenza.

Attraverso le tecniche di imaging cerebrale funzionale come la risonanza magnetica funzionale (fMRI), la tomografia ad emissione di positroni (PET) e tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT) è possibile mappare modelli di disfunzione nelle aree cerebrali quali lobo temporale, temporale-mediale e parietale e le informazioni derivanti da queste metodiche, sebbene non abbiano valore diagnostico se prese in isolamento, sono utili nel percorso clinico multidisciplinare per una diagnosi precoce e nel monitoraggio della progressione clinica (Kumar et al., 2022). In particolare, le tecniche di imaging sono state utili, recentemente, nel rilevare le caratteristiche istologiche principali dell'Alzheimer che sono i grovigli neurofibrillari e le placche amiloidi (Kumar et al., 2022).

Alcuni studi hanno rilevato l'importanza delle carenze dei sistemi colinergici nell'Alzheimer, così come i sistemi noradrenergico e serotonergico sono risultati coinvolti nella demenza (Amaducci et al., 1990); il deficit di memoria e la progressiva compromissione delle funzioni cerebrali derivano dalla degenerazione di determinati neuroni definiti colinergici perché rilasciano l'acetilcolina e, attraverso questo neurotrasmettitore, vanno a comunicare con gli altri neuroni e coordinano quelle che sono le funzioni complesse come ragionamento e memoria.

La tomografia computerizzata (TC o TAC) e la risonanza magnetica (MRI) rilevano in modo significativo ulteriori cause di demenza come lesioni cerebrovascolari e idrocefalo e mostrano la presenza di un'estesa atrofia corticale (restringimento nella parte mediale dei lobi temporali) nel paziente AD caratterizzata da una riduzione del peso e del volume del cervello e da un aumento delle dimensioni dei solchi e dei ventricoli (Della Sala e Venneri, 2000), in particolare si nota un allargamento del terzo ventricolo anche se queste anomalie possono

essere presenti anche in altre patologie e in soggetti con normali cambiamenti legati all'età (Kumar et al., 2022). Anche l'atrofia dell'ippocampo può essere legata al normale declino della memoria in presenza di invecchiamento (Kumar et al., 2022).

Attraverso ricerche più recenti, si è dimostrato che la quantificazione del volume cerebrale ottenuta attraverso MRI strutturale ogni sei mesi può essere utile, perché i cervelli dei pazienti con AD sembrano ridursi più rapidamente rispetto ai cervelli di soggetti sani (Fox et al., 1999).

Le informazioni fornite dalle tecniche di imaging combinate con i risultati neuropsicologici e con la storia clinica del paziente, migliorano significativamente l'accuratezza diagnostica (Della Sala e Venneri, 2000).

#### 1.2.4 – Genetica

La forma familiare della malattia di Alzheimer dipende dall'ereditarietà genetica. Vari studi in ambito genetico hanno mostrato il ruolo svolto da alcuni geni nello sviluppo della patologia che, se mutati, porterebbero alla patologia. Inoltre, è stato trovato un ruolo genetico sia per l'AD ad esordio precoce (Gregorini et al., 2005) che per quello tardivo (Kumar et al., 2022). Attualmente sono quattro i geni il cui coinvolgimento nella genesi dell'AD è stato osservato con certezza (Gregorini et al., 2005):

- gene del precursore della proteina amiloide (APP) localizzato nel cromosoma 21: è un fattore di rischio per la demenza ad esordio precoce (Kumar et al., 2022);
- gene presenilina 1 (PSEN1) localizzato nel cromosoma 14;
- gene presenilina 2 (PSEN2) localizzato nel cromosoma 1.

Riguardo la forma sporadica di Alzheimer, l'unico fattore di rischio genetico in grado di sviluppare la malattia riguarda:

- l'allele  $\epsilon 4$  del gene apolipoproteina E (APOE-4) situato nel cromosoma 19 (Gregorini et al., 2005; Van Es et al., 2009). L'APOE è una proteina plasmatica implicata nel trasporto del colesterolo, si lega alla proteina amiloide di cui vi sono tre forme diverse: APOE2, APOE3, APOE4, codificate da tre alleli differenti ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ). Ogni individuo può possedere due delle tre forme e l'allele  $\epsilon 4$  è quello presente con maggiore frequenza in malati affetti da AD, sia nelle forme familiari che in quelle sporadiche (Gregorini et al., 2005).

Ulteriori studi hanno analizzato una serie di processi che si verificano nella cellula nervosa per capire come la loro alterazione possa causare la demenza, soffermandosi in particolare sui neurotrasmettitori, sostanze chimiche che permettono la comunicazione tra cellule nervose (Gregorini et al., 2005). Nei pazienti AD la ridotta comunicazione tra neuroni può essere la conseguenza di una insufficiente sintesi o liberazione delle sostanze chimiche a livello presinaptico (Gregorini et al., 2005).

#### 1.2.5 – I fattori di rischio

I fattori di rischio dell'AD sono molteplici e di natura differente (Gregorini et al., 2005):

- età: circa una persona su venti, tra gli ultra 65enni, è affetta dalla patologia. Tuttavia, sebbene con l'aumentare dell'età si ha più probabilità che si verifichi la malattia, la vecchiaia stessa non viene considerata una causa;

- sesso: la patologia si manifesta con maggior incidenza nelle donne rispetto agli uomini; le prime hanno un'aspettativa di vita più lunga. A parità di durata di vita, il numero di individui affetti da AD è lo stesso in entrambi i sessi;
- traumi cranici: c'è un rischio maggiore di sviluppare demenza in soggetti che hanno subito traumi cranici di varia natura e ciò è emerso da vari studi. Il rischio è maggiore se l'individuo che lo subisce ha più di 50 anni e se perde conoscenza in seguito all'esperienza traumatica;
- fattori genetici: esiste una forma familiare della malattia di Alzheimer ad esordio precoce tra i 35-60 anni. Anche se la forma è molto rara, la malattia segue un'eredità autosomica dominante, per cui il 50% dei figli di un genitore affetto da AD erediterà la malattia (Gregorini et al., 2005). L'AD si presenta prevalentemente nella forma non familiare;
- ambiente: i fattori ambientali influiscono sullo sviluppo della patologia, principalmente lo stile di vita del malato. Inoltre, anche il grado di istruzione, la stimolazione fisica e quella intellettuale incidono sul deterioramento mentale: alcuni studi sostengono che un fattore di protezione verso la patologia deriva dall'interazione tra livello culturale, attività lavorativa e disponibilità economica del paziente (Gregorini et al., 2005). Altri studi sostengono che il mantenersi attivi a livello fisico e intellettuale, durante l'età adulta e la tarda età, riduca il declino cognitivo; al contrario, una mancata attività predispone ad un maggior rischio di sviluppare Alzheimer (Gregorini et al., 2005). Attualmente però non è del tutto chiaro e certo se la patologia sia la causa o la conseguenza dell'inattività.

Avere un parente di primo grado con AD aumenta il rischio di sviluppare la patologia dal 10% al 30%. Gli individui con due o più fratelli affetti da AD ad esordio tardivo aumentano il

rischio di contrarre la patologia di 3 volte rispetto alla popolazione generale (Kumar et al., 2022).

La maggior parte delle cause della malattia di Alzheimer sono progressive, ma non sempre; con il declino della funzione cognitiva, aumenta l'interferenza con le attività quotidiane del soggetto, portando alla perdita di indipendenza e, per alcuni, alla necessità di assistenza in cliniche di cura (Kester et al., 2009).

#### 1.2.6 – Criteri diagnostici e aspetti clinici

Diagnosticare il tipo di demenza con certezza non è sempre del tutto possibile, nonostante l'anamnesi clinica, l'esame fisico e test pertinenti che vengono effettuati sul paziente (Kumar et al., 2022). La malattia di Alzheimer ha un esordio lento ed insidioso e, in concomitanza con vari fattori, risulta difficile la formulazione di una diagnosi, soprattutto durante le prime fasi della malattia in cui il declino cognitivo può essere sovrapponibile a varie condizioni medico-cliniche; invece risulta relativamente facile da diagnosticare nelle sue fasi avanzate (Della Sala e Venneri, 2000).

E' importante rivolgersi tempestivamente ad uno specialista all'insorgenza dei primi sintomi; questo perché spesso i pazienti sottovalutano l'importanza di una diagnosi di demenza che di conseguenza verrà ritardata. Invece la diagnosi è il primo passo verso una qualità di vita preferibile rispetto a quella che si avrebbe ignorando il problema e associandolo all'invecchiamento fisiologico (Bianchetti et al., 2010).

I criteri diagnostici si sono evoluti per consentire una diagnosi precoce che abbia maggiore specificità molecolare, dal momento che i cambiamenti patologici si manifestano anni prima

dei sintomi (Lane et al., 2018). Nel 2011 il National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) ha stabilito dei criteri diagnostici che permettono di attribuire la demenza, o deterioramento cognitivo lieve, alla malattia di Alzheimer sottostante con probabilità bassa, intermedia o alta, incorporando informazioni sui biomarcatori (Bianchetti, 2012; Lane et al., 2018).

Criteri per AD probabile: criterio A in aggiunta ad una o più delle caratteristiche di supporto (B,C,D o E descritte nel paragrafo successivo) (Bianchetti, 2012).

A- Presenza di una iniziale e significativa compromissione della memoria episodica che include le seguenti caratteristiche:

1. Graduale e progressivo cambiamento, per più di sei mesi, nella funzione della memoria riferito dai pazienti o da informatori.
2. Dimostrazione oggettiva che la memoria episodica è significativamente compromessa ai test: generalmente ciò consiste in deficit di rievocazione che non migliorano o non si normalizzano con l'uso di facilitazioni o con test di riconoscimento e dopo aver controllato che una codifica dell'informazione è stata effettuata efficacemente.
3. La compromissione della memoria episodica può essere isolata o associata con altri cambiamenti cognitivi all'inizio della AD o nella fase avanzata.

Criteri per AD certa

L'AD è considerata certa se sono presenti entrambi i criteri (Bianchetti, 2012):

- 1) Sia la dimostrazione clinica che istopatologica (biopsia o autopsia cerebrale) della malattia, come richiesto dai criteri NIA-Reagan per la diagnosi *post-mortem* dell'AD; entrambi i criteri devono essere presenti.

- 2) Sia la dimostrazione clinica che genetica (mutazioni sul cromosoma 1, 14 o 21) dell'AD.

Di fondamentale importanza per la diagnosi di AD è la valutazione clinica, il colloquio clinico con il paziente e un esame fisico-cognitivo e mirato (Lane et al., 2018). Gli esami del sangue sono eseguiti di routine per escludere condizioni che possono contribuire a sintomi cognitivi, così come l'imaging strutturale (risonanza magnetica) è fortemente raccomandata per tutti i pazienti indagati per deterioramento cognitivo per escludere varie anomalie strutturali e fornire una diagnosi positiva. Un valore predittivo per la malattia di AD è la presenza di atrofia temporale mediale simmetrica focale. La risonanza magnetica permette di escludere le altre malattie neurodegenerative e valuta la presenza di malattie cerebrovascolari (es.: iperintensità della sostanza bianca ed infarti lacunari) che possono coesistere con AD (Lane et al., 2018).

#### 1.2.7 – Informazioni di supporto alla diagnosi

Le caratteristiche di supporto (B,C,D,E) alla diagnosi di AD probabile sono (Bianchetti, 2012):

##### B- Presenza di un'atrofia del lobo temporale mediale

1. Perdita del volume dell'ippocampo, della corteccia entorinale, dell'amigdala, evidenziata alla MRI con stime qualitative che usano un'assegnazione del punteggio visivo (in riferimento alle caratterizzazioni della popolazione con le norme dell'età) o con la volumetria quantitativa delle regioni di interesse (in riferimento alle caratterizzazioni della popolazione con le norme dell'età).



#### C- Anormalità di biomarker del fluido cerebrospinale

1. Basse concentrazioni della  $\beta$ -amiloide, aumento delle concentrazioni della tau totale o aumento delle concentrazioni della fosfo-tau o combinazioni delle tre.
2. Altri marker ben validati che saranno scoperti nel futuro.

#### D- Presenza di un modello specifico alla neuroimaging funzionale con la PET

1. Ridotto metabolismo del glucosio nelle regioni bilaterali temporali e parietali.

#### E- Dimostrazione di mutazioni dominanti autosomiche di AD all'interno di parenti stretti.

Inoltre l'analisi del liquido cerebrospinale (CSF) per bassi livelli di beta-amiloide 42 e livelli elevati di tau è importante nella diagnosi dello stadio preclinico della malattia (Kumar et al., 2022); i biomarcatori nel liquor possono rilevare cambiamenti sia nei livelli di  $A\beta$  40 e 42 che nei livelli di tau fosforilata. Il modello tipico del liquido cerebrospinale nell'AD è un basso  $A\beta$ 42 e livelli elevati di tau-iperfosforilata (Lane et al., 2018).

Questo modello predice anche quali individui con MCI svilupperanno l'AD e di conseguenza è incluso nei criteri diagnostici (Lane et al., 2018). Ad oggi non esistono biomarcatori ematici specifici per l'AD nell'uso clinico di routine (Lane et al., 2018).

L'EEG mostra invece un rallentamento generalizzato senza caratteristiche focali; il metodo più affidabile però per rilevare un lieve deterioramento cognitivo nelle fasi iniziali della patologia è il test neuropsicologico (Kumar et al., 2022).

### 1.3 – Trattamenti e approcci terapeutici

I fattori che influenzano l'evoluzione della malattia sono diversi: si dice che uno stile di vita sano e sociale possa ridurre e rallentare la manifestazione della malattia e aiutare le funzioni cognitive a rimanere attive.

Ad oggi non è disponibile una cura specifica, ovvero una terapia in grado di guarire dall'Alzheimer, ma vi sono diversi trattamenti sintomatici che rallentano la progressione della patologia, migliorando la qualità di vita dei malati, ma non bloccano totalmente la sua evoluzione (Kumar et al., 2022); possono essere trattamenti farmacologici e non, e la loro efficacia decresce di pari passo con la progressione della demenza. Se usati agli esordi aiutano a mantenere maggiormente più a lungo le funzioni cognitive del malato.

E' importante cercare di effettuare una diagnosi precoce della malattia per cui è importante conoscere, tenere in considerazione e non sottovalutare i primi sintomi e i primi potenziali campanelli d'allarme classici della demenza a partire da una certa età, specialmente in presenza di una storia familiare in Alzheimer.

E' possibile una cura di tipo farmacologica ed esistono due categorie di farmaci impiegati nella cura della demenza di Alzheimer (Kumar et al., 2022; Soria Lopez et al., 2019):

- i farmaci progettati per migliorare i sintomi cognitivi che hanno anche effetti comportamentali. Vi sono inclusi gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (come il donepezil, la rivastigmina e galantamina) e la memantina (un antagonista non competitivo per il recettore del glutammato che è un neurotrasmettitore coinvolto nel danno neuronale, caratteristico della malattia);

- i farmaci volti a controllare i sintomi correlati al campo psichiatrico, come l'aggressività, episodi psicotici, ecc. Vi rientrano gli antipsicotici e gli antidepressivi (usati più raramente);
- altri farmaci utilizzati sono le vitamine ad azione antiossidante (vitamina E) che sono efficaci nel contrastare lo stress ossidativo che si genera a livello neuronale nei malati.

Gli inibitori della colinesterasi agiscono aumentando il livello di acetilcolina (bloccando l'enzima che degrada l'acetilcolina) una sostanza chimica –neurotrasmettitore– importante nel favorire la comunicazione tra neuroni, portano all'aumento dei livelli di quest'ultima ed è importante per la memoria, l'apprendimento e le funzioni cognitive (Kumar et al., 2022); infatti, mantenere buoni livelli di acetilcolina compensa la progressiva perdita dei neuroni dovuti alla malattia.

Questi farmaci hanno mostrato effetti benefici nell'AD da lieve a grave (Lane et al., 2018). Necessitano di prescrizione medica e i benefici di questi farmaci si notano a livello di memoria, reattività, comportamento e attenzione.

Il donepezil viene utilizzato in tutti gli stadi della malattia di Alzheimer, è preferito tra tutti e si somministra una volta al giorno, mentre la galantamina e rivastigmina possono essere utilizzate per il trattamenti negli stadi di MCI e demenza (Kumar et al., 2022). Il donepezil e la galantamina sono inibitori rapidi e reversibili dell'acetilcolinesterasi, invece la rivastigmina è un inibitore lento e reversibile dell'acetilcolinesterasi (Kumar et al., 2022).

Come molti medicinali, presentano alcuni effetti collaterali, che sono ben tollerati soprattutto se introdotti a basse dosi (Lane et al., 2018), quali nausea, disturbi del sonno, vomito, diarrea di tipo gastrointestinale e perdita di appetito. Bisogna fare attenzione alla loro somministrazione specialmente in pazienti con alcune cardiopatie perché potrebbero causare aritmie (Kumar et al., 2022; Lane et al., 2018).

La memantina viene utilizzata quando la malattia è già allo stadio intermedio o avanzato (Kumar et al., 2022). Necessita di prescrizione medica, agisce da antagonista non competitivo, mira a bloccare i recettori NMDA per il glutammato, un neurotrasmettitore importante per la memoria e apprendimento, e rallenta l'accumulo di calcio intracellulare (Kumar et al., 2022). Gli effetti collaterali più comuni sono: dolori muscolari, vertigini, mal di testa e costipazione; la memantina è efficace sia quando usata da sola, cioè quando i pazienti non tollerano gli inibitori dell'acetilcolinesterasi, sia in combinazione ad una terapia a base di questi ultimi (Kumar et al., 2022).

E' importante trattare anche l'ansia, la psicosi e la depressione attraverso antipsicotici e antidepressivi: i primi sono utili ed efficaci nel trattare sintomi comportamentali e psichiatrici, come agitazione, paranoia, aggressività, ansia, deliri e allucinazioni, comportamenti ossessivi-ripetitivi, che spesso si manifestano negli stadi medio-tardivi della demenza (Kumar et al., 2022). I più somministrati sono l'alooperidolo e il risperidone, necessitano di prescrizione medica e presentano gravi effetti collaterali, infatti vengono prescritti solo se strettamente necessario; in particolare diversi studi hanno notato un miglioramento significativo nell'utilizzo del risperidone per il trattamento dell'agitazione, aggressività e psicosi (Corbett et al., 2012). Gli effetti collaterali dei farmaci antipsicotici includono parkinsonismo, sonnolenza, distonia e discinesia tardiva (Ballard et al., 2011). Questi farmaci antipsicotici vengono somministrati solo dopo aver tentato un percorso di terapia comportamentale risultato inefficace e vanno usati con cautela dal momento che aumentano il rischio di mortalità e di ictus (Kumar et al., 2022), in particolare l'alooperidolo è stato associato ad una mortalità significativamente maggiore rispetto al risperidone (Corbett et al., 2012). Altri esiti più gravi, come ictus ed eventi cerebrovascolari correlati, declino cognitivo accelerato e morte, sono significativamente aumentati nelle persone con demenza a cui

vengono prescritti antipsicotici, rispetto alle persone con demenza non trattate con questi agenti (Corbett et al., 2012).

I farmaci antidepressivi vengono impiegati per trattare le sintomatologie depressive associate alla demenza (depressione e sbalzi di umore). Vengono utilizzati gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli antidepressivi triciclici (Rosenberg et al., 2010). Tra gli SSRI si trovano la paroxetina, la sertralina e la fluoxetina che hanno minori effetti sedativi e collaterali rispetto gli antidepressivi triciclici, ma il loro utilizzo ha portato spesso ad effetti opposti rispetto a quelli desiderati. Tra i farmaci antidepressivi triciclici più utilizzati vi sono l'imipramina e l'amitriptillina che provocano sedazione e contrastano le manie e gli altri sintomi comportamentali (Rosenberg et al., 2010). Oltre alla terapia farmacologica, vengono utilizzati anche altri approcci di tipo biopsicosociale (Moniz-Cook et al., 2011). Sono state sviluppate diverse terapie non farmacologiche per la malattia di Alzheimer tra cui: la terapia comportamentale, la terapia occupazionale, terapia di stimolazione cognitiva, la terapia di riorientamento nella realtà, e anche la musicoterapia e la formazione sull'assistenza centrata sulla persona (Lane et al., 2018) e la fisioterapia (Paulin et al., 2010).

La terapia occupazionale è un tipo di trattamento medico-riabilitativo ed educativo che viene utilizzato con i malati che mostrano deficit mentali o fisici, permanenti o momentanei. Presenta due obiettivi: quello di rendere il soggetto il più possibile indipendente dagli altri, rendendolo capace di svolgere attività in ambito sia sociale che domestico e quello di riportarlo all'interno di un contesto sociale in grado di partecipare alla vita pubblica e privata (Graff et al., 2003).

La terapia di stimolazione cognitiva (CST) è spesso utilizzata. Si basa sull'evidenza che la mancanza di attività cognitiva accelera il declino sia nell'invecchiamento normale sia nella demenza (Breuil et al., 1994). E' un intervento mirato a promuovere il funzionamento della

memoria e del linguaggio e si basa sull'apprendimento esperienziale multisensoriale (Breuil et al., 1994).

La terapia comportamentale nei pazienti con Alzheimer ha lo scopo di ridurre i comportamenti problematici generati dalla malattia (depressione, psicosi, aggressività, ecc.). E' bene dare precedenza a questa terapia, e, in caso di fallimento, è possibile sostituirla oppure combinarla ad una terapia farmacologica con l'uso di antipsicotici e/o antidepressivi.

La terapia di riorientamento nella realtà (ROT) è un intervento di riabilitazione di pazienti con un grado di demenza lieve o moderato. L'obiettivo è quello di riorientare il soggetto, attraverso ripetute stimolazioni, rispetto alla propria storia individuale e all'ambiente circostante; ciò favorisce aderenza alla realtà, promuove l'attenzione e la partecipazione del singolo alla vita sociale evitando l'isolamento (Taulbee et al., 1966). Si stimola il ricordo del giorno e mese corrente, delle festività per far sì che il soggetto si orienti nel tempo, i ricordi relativi alla vita personale, agli episodi di vita importanti, ecc (Taulbee et al., 1966).

Il supporto e il ruolo della famiglia sono fondamentali nella gestione terapeutica del malato di Alzheimer, specialmente a partire da una certa fase della malattia quando il paziente non è più autonomo e autosufficiente e ciò gli impedisce di seguire le terapie.

E' importante effettuare una corretta diagnosi specialmente se in fase iniziale della patologia, poiché permette di associare, in maniera tempestiva, il trattamento sia farmacologico che psicosociale, per cercare di rallentare il declino progressivo (Kumar et al., 2022).

E' raccomandato un approccio interprofessionale alla gestione di pazienti affetti da malattia di Alzheimer, anche se numerosi studi rivelano che questo approccio non ha alcun impatto sulla cura dei pazienti, per cui sono necessari studi più approfonditi per determinare l'approccio migliore e più funzionale (Kumar et al., 2022).

#### 1.4 – La demenza frontotemporale

La demenza frontotemporale (FTD) rappresenta un gruppo di disturbi che sono neuropatologicamente, clinicamente e geneticamente eterogenei con diverse sovrapposizioni tra meccanismo neurodegenerativo e il fenotipo clinico (Pan et al., 2013).

La demenza frontotemporale è una forma di demenza, che a sua volta è causata da una degenerazione progressiva delle cellule nervose situate in specifiche aree del sistema nervoso centrale, ovvero nei lobi frontali e temporali del cervello (Peet et al., 2021); alcuni pazienti possono avere un deterioramento dei neuroni relativo soltanto ai lobi frontali o soltanto a quelli temporali e questo porta ad un quadro sintomatologico incompleto che fa riferimento alla zona cerebrale coinvolta. Queste aree cerebrali sono associate generalmente alla personalità, al comportamento, alle funzioni esecutive e al linguaggio, e controllano anche la cognizione sociale, l'attenzione e la motivazione, parte del movimento e le capacità di pensiero, per cui il loro deterioramento porta a delle alterazioni in quelle aree (Peet et al., 2021) e comporta una serie di sintomi e segni. Sono presenti anche disturbi fisici e del movimento, specialmente quando la malattia è ad uno stadio molto avanzato, in cui si ha un'alterazione della capacità di controllo e di movimento di certi muscoli. I malati possono manifestare: mancanza di controllo dei muscoli vescicali e intestinali (incontinenze urinaria e fecale), rigidità muscolare (simile a quella presente nel morbo di Parkinson, che emergono solo relativamente tardi nel decorso della malattia), difficoltà nel controllo di arti del corpo e perdita di equilibrio e coordinazione, lentezza nei movimenti, progressiva debolezza associata ad atrofia muscolare (il malato può soffrire di malattie dei motoneuroni) e disturbi a equilibrio, deglutizione e movimenti oculari (Mann et al., 2017).

#### 1.4.1 – Cenni storici ed epidemiologia

Il meccanismo che sta alla base del deterioramento dei neuroni ancora non è molto chiaro, nonostante le varie scoperte e i vari studi degli ultimi anni. Una diagnosi precoce ed accurata della demenza frontotemporale risulta una possibilità oggi grazie allo sviluppo di misure neuropsicologiche, con particolare attenzione alla cognizione sociale (Boeve et al., 2022). Un paziente con demenza frontotemporale fu descritto per la prima volta da Arnold Pick nel 1892. Questo soggetto presentava afasia, atrofia lobare e demenza presenile. Inoltre nel 1911 Alois Alzheimer l'associò ai corpi di Pick e la definì malattia di Pick che divenne poi sinonimo di quella che oggi è chiamata demenza frontotemporale (Antonioni et al., 2023; Bang et al., 2015). Infatti, la malattia di Pick è un termine più antico per indicare la FTD, basato sul riscontro istologico di inclusioni intraneuronali noti come “corpi di Pick” (Kumar et al., 2022).

La FTD è un gruppo eterogeneo di sindromi che, storicamente, sono state difficili da diagnosticare, con una media di circa tre anni tra il momento della comparsa dei sintomi e la valutazione e diagnosi iniziali (Peet et al., 2021). I motivi riguardano la rarità di queste malattie e la mancanza di familiarità da parte dei medici, ma l'accuratezza diagnostica è ostacolata anche dalla complessità e dall'ampia gamma di manifestazioni cliniche delle varie sindromi FTD (Peet et al., 2021).

La capacità di visualizzare il cervello *in vivo* ha contribuito a comprendere la fisiopatologia della FTD e di altre malattie neurodegenerative (Peet et al., 2021). Fino a circa una decina di anni fa, la diagnosi di FTD era ancora significativamente sottostimata, fino a quando non furono compiuti sforzi per ottenere una migliore caratterizzazione dei fenotipi clinici della malattia e nell'identificazione di biomarcatori che escludessero la diagnosi di malattia di



Alzheimer (Antonioni et al., 2023); inoltre, il tasso di incidenza annuale stimato è ancora raro ma superiore a quanto precedentemente riconosciuto (Antonioni et al., 2023).

Le demenze frontotemporali rappresentano il 5-15% di tutti i casi di demenza (Kumar et al., 2022; Stracciari et al., 2021) e sono la quarta forma più comune e più diffusa di demenza dopo la malattia di Alzheimer, la demenza vascolare e la demenza da Corpi di Lewy (Bang et al., 2015).

La FTD è una delle principali cause di demenza ad esordio precoce (Antonioni et al., 2023; Bang et al., 2015), inclusa nel gruppo delle demenze “presenili”, la cui prevalenza è destinata ad aumentare con l’invecchiamento della popolazione. La demenza viene tipicamente diagnosticata intorno alla quinta decade, solitamente insorge in soggetti più giovani, aventi tra i 45 e i 65 anni di età (età media di esordio è 53 anni) rispetto alle altre demenze che invece colpiscono gli anziani, e si manifesta allo stesso modo in entrambi i sessi (Seltman et al., 2012), anche se è più comune negli uomini che nelle donne (Kumar et al., 2022).

Sono stati riscontrati casi di demenza frontotemporale nella seconda decade, con circa il 13% di soggetti che la sviluppano prima dei 50 anni (Antonioni et al., 2023), però nei più giovani può essere erroneamente diagnosticata con alcuni disturbi psichiatrici quali depressione maggiore, la schizofrenia e il disturbo affettivo bipolare, specialmente all’esordio (Antonioni et al., 2023).

Tra i soggetti con demenza di età superiore ai 65 anni, l’incidenza della FTD risulta al quarto posto, le prime tre invece sono la malattia di Alzheimer, la demenza a corpi di Lewy e la demenza vascolare (Pan et al., 2013).

#### 1.4.2 – Classificazione FTD e profili neuropsicologici

La FTD è caratterizzata da tre sindromi cliniche prototipiche: variante comportamentale della FTD (bvFTD che è la forma più comune e rappresenta circa il 70% di tutti i casi di FTD) (Antonioni et al., 2023), la variante semantica dell'afasia progressiva primaria (svPPA) e variante non fluente/agrammatica della PPA (nfvPPA) (Peet et al., 2021) e sono presenti anche la variante del lobo destro (rtvFTD) e la FTD associata a malattia dei motoneuroni (FTD-MND) (Antonioni et al., 2023).

E' stata riscontrata una predominanza nella popolazione maschile per bvFTD e svPPA; al contrario, la prevalenza femminile risulta nel nfvPPA (Antonioni et al., 2023).

L'andamento progressivo della FTD sta a significare che gli effetti tendono a peggiorare sempre di più con il passare del tempo, solitamente nel giro di qualche anno; i pazienti con demenza frontotemporale sembrano avere un'aspettativa di vita ridotta e una progressione più rapida del declino cognitivo rispetto ai soggetti affetti da Alzheimer (Antonioni et al., 2023). Inoltre, l'aspettativa di vita può variare da circa 3 anni per i pazienti con FTD-MND a più di 12 anni per i pazienti con svPPA (Antonioni et al., 2023).

##### bvFTD

La demenza frontotemporale variante comportamentale (bvFTD) è un disturbo neurodegenerativo cronico che all'inizio, e per la maggior parte del decorso della malattia, presenta come caratteristiche predominanti i cambiamenti nel carattere e nel comportamento sociale (Henry et al., 2014). Durante la valutazione clinica, i pazienti con bvFTD possono manifestare atteggiamenti inappropriati di tipo impulsivo oppure apatico, comportamenti infantili, assenza di insight, scarsa igiene personale, dipendenza ambientale (manipolazione

costante di oggetti posti nell'ambiente circostante) (Antonioni et al., 2023), inerzia, disregolazione emotiva, perdita di empatia, disinibizione sociale, perdita di volizione e distraibilità (Ichikawa et al., 2009), altri pazienti possono essere iperattivi, ipersensibili o iposensibili al dolore, ai suoni e ad altri stimoli sensoriali, altri possono manifestare anche sintomi psicotici come deliri e allucinazioni (Mann et al., 2017).

I sintomi clinici e cambiamenti comportamentali sono stati per lo più correlati alla progressiva degenerazione della neocorteccia prefrontale e temporale anteriore (Henry et al., 2014). E' importante ricercare eventuale segni di danno ai motoneuroni, come atrofia muscolare, spasticità, rigidità e instabilità nel cammino, al fine di escludere possibili sindromi da sovrapposizione (Antonioni et al., 2023). Durante i test neuropsicologici, i pazienti possono sembrare disinteressati, facilmente distraibili, impulsivi, poco motivati. Il linguaggio, funzioni visuospatiali, prassiche, la percezione e la memoria sono intatte o relativamente ben conservate (Ichikawa et al., 2009), anche se potrebbe esserci un deterioramento selettivo della memoria episodica, rara presenza di alterazioni del linguaggio con stereotipie, perdita di spontaneità, ecolalia, fino al mutismo negli stadi più avanzati (Antonioni et al., 2023). Sono compromesse le funzioni esecutive, quali la capacità di pianificazione, organizzazione, attenzione, flessibilità mentale, ragionamento e giudizio (Mann et al., 2017). I soggetti affetti da bvFTD spesso mostrano una scarsa comprensione di questi cambiamenti (Henry et al., 2014).

I test comunemente somministrati sono il trail-making test (TMT) per valutare le abilità di set-shifting, il digit span, e i test di fluenza verbale e non verbale, il test di Stroop per valutare l'inibizione e la batteria di valutazione frontale (FAB) (Antonioni et al., 2023). Riguardo i test sul riconoscimento delle espressioni facciali, si evidenzia una compromissione generale della

capacità di riconoscimento delle emozioni, colpita in relazione alle emozioni negative (Antonioni et al., 2023).

E' stata dimostrata una degenerazione della corteccia prefrontale (PFC), dei lobi temporali anteriori, delle regioni limbiche (ippocampo, amigdala, talamo) e sottocorticali; l'atrofia è asimmetrica e coinvolge maggiormente l'emisfero destro (Peet et al., 2021). La risonanza magnetica strutturale rivela l'atrofia dell'insula anteriore e della corteccia del cingolo anteriore nelle prime fasi di malattia (Peet et al., 2021); nelle fasi successive, l'atrofia diventa più pronunciata e coinvolge maggiormente l'emisfero controlaterale tra cui i lobi frontali e temporali (Peet et al., 2021). Inoltre, l'atrofia può estendersi anche posteriormente fino a coinvolgere il cervelletto e il lobo parietale (Peet et al., 2021).

svPPA

E' una patologia meno comune, definita anche "demenza semantica" ed è un disturbo della conoscenza concettuale (Mann et al., 2017).

La svPPA è caratterizzata da un'età media di insorgenza intorno ai 60 anni e da una progressione più lenta rispetto alla bvFTD (Antonioni et al., 2023).

Il paziente manifesta alterazione del linguaggio, che appare fluente ma ricco di parafasie semantiche, circonlocuzioni e anomie, incapacità di riconoscere il significato delle parole, mentre la fluidità verbale e gli aspetti grammaticali/sintattici sono risparmiati. Se è interessato il lobo temporale anteriore destro, il paziente manifesta alterazioni comportamentali (analoghi a bvFTD), disinibizione, comportamenti ossessivo-compulsivi e scarsa capacità di insight. Ulteriori sintomi sono: irritabilità, distacco emotivo, tendenza all'isolamento sociale, alterazione del sonno, della libido e dell'appetito, deficit della teoria della mente, difficoltà nel riconoscimento delle emozioni causati da disfunzione dell'amigdala destra (Antonioni et

al., 2023). Sono presenti le difficoltà di lettura e scrittura legate al disturbo di comprensione, che vengono definite dislessia e disgrafia superficiale.

I test più comuni sono quelli di denominazione su stimolo visivo, comprensione di singole parole, fluidità di categoria e abbinamento parola-immagine (Antonioni et al., 2023). Inoltre, nel caso di coinvolgimento del lobo temporale mesiale, si può vedere un deficit di memoria episodica che si manifesta con un migliore ricordo di eventi recenti e perdita di ricordi autobiografici più remoti; le funzioni visuospaziali ed esecutive risultano preservate (Antonioni et al., 2023).

Il neuroimaging mostra un'atrofia bilaterale, spesso asimmetrica, dei lobi temporali. Il lato sinistro del cervello è principalmente interessato e la capacità di comprendere le parole è compromessa, così come l'incapacità progressiva di denominare gli oggetti (anomia); invece quando è colpito maggiormente il lato destro, i pazienti mostrano una difficoltà nel riconoscere i volti familiari (prosopagnosia) (Mann et al., 2017). In entrambi vi è una graduale perdita di comprensione concettuale. La risonanza magnetica strutturale mostra degenerazione asimmetrica dei lobi temporali anteriori che colpisce l'emisfero sinistro del linguaggio (Peet et al., 2021). Nelle fasi iniziali della patologia l'atrofia interessa il lobo temporale mediale (ippocampo, amigdala, giro temporale inferiore e medio), la corteccia prefrontale mediale, la corteccia orbito frontale e l'insula; con il progredire della patologia, l'atrofia è più diffusa nei lobi frontali e parietali (Peet et al., 2021).

#### nfvPPA

E' la seconda manifestazione clinica più frequente di FTD e colpisce circa il 25% dei pazienti. L'età media di esordio è di circa 60 anni. I pazienti presentano il linguaggio compromesso che diventa progressivamente non fluente, esitante, faticoso; sono presenti errori grammaticali nel linguaggio spontaneo (Antonioni et al., 2023), l'uso di circonlocuzioni e relativa

conservazione della comprensione. In particolare, si osservano agrammatismo e aprassia del linguaggio (difficoltà nella programmazione motoria del linguaggio associata ad un deficit dell'articolazione verbale), disturbi nella scrittura e nella lettura, mentre la comprensione verbale solitamente è preservata. Nelle fasi più avanzate si può osservare il mutismo e una difficoltà nella comprensione verbale e nell'esecuzione di ordini complessi (Antonioni et al., 2023). Possono esserci deficit motori relativi ai movimenti fini quando la patologia è più estesa nel lobo frontale e, da un punto di vista comportamentale, alterazioni comportamentali (apatia o disinibizione) anche se meno frequentemente rispetto alla bvFTD (Antonioni et al., 2023) e presentano un deficit minore relativo alla cognizione sociale rispetto alla svPPA.

Importante è la valutazione neuropsicologica relativa alla presenza di aprassia del linguaggio e la sua gravità. La presenza di anomia è rara ed è utile analizzare il linguaggio scritto. Possono essere presenti deficit nelle funzioni esecutive, in particolare nella fluidità verbale, nella memoria di lavoro, mentre la memoria episodica e le funzioni visuospatiali sono preservate, anche se può essere evidente una scarsa pianificazione durante compiti visuospatiali (Antonioni et al., 2023).

Nelle prime fasi della malattia, l'atrofia coinvolge il giro frontale inferiore sinistro, l'insula, l'area motoria supplementare, la corteccia premotoria e la corteccia motoria, la corteccia prefrontale mediale, la dorsolaterale, l'orbitofrontale, il lobo temporale mediale e laterale e il talamo (Peet et al., 2021).

#### 1.4.3 – Eziologia e fattori di rischio

Il meccanismo alla base che genera la demenza non è del tutto chiaro, per cui ci si è basati sulle analisi autoptiche dei pazienti e sono state individuate delle cause comuni ai malati.

Il deterioramento progressivo delle cellule nei rispettivi lobi cerebrali avviene in seguito alla formazione di aggregati proteici anomali (Peet et al., 2021). Tra questi ammassi di proteine, quella più emblematica è la proteina tau: è una proteina dei microtubuli, cioè delle piccole strutture intracellulari che permettono di regolare il trasporto di parti all'interno di cellule (Peet et al., 2021). Quando tau forma gli ammassi, i microtubuli smettono di funzionare in maniera corretta e la cellula coinvolta muore (Peet et al., 2021).

Un'altra causa è il fatto che la demenza frontotemporale può essere una malattia genetica trasmessa dai genitori ai figli ed è stato dimostrato grazie all'individuazione di uguali mutazioni genetiche nei membri di una stessa famiglia portatori della patologia. Non si tratta di una malattia congenita, cioè presente sin dalla nascita, ma è prevalentemente una malattia sporadica. Circa il 30-40% dei casi ha una forte storia familiare, prevalentemente con modalità di trasmissione autosomica dominante, anche se l'ereditabilità varia a seconda della sindrome clinica (Peet et al., 2021). E' però considerata una patologia il più delle volte ereditaria e può essere dovuta a varie mutazioni genetiche scoperte di recente. Pertanto, vi è una certa predisposizione genetica e familiare con un aumento del rischio di sviluppare la malattia per certi individui che sono portatori di alcune mutazioni.

Miller et al. (2020) hanno rilevato che il 20% di FTD è dovuto ad una mutazione genetica, mentre il 40% dei casi di FTD ha una storia familiare di demenza, malattia psichiatrica o sintomi motori senza un chiaro schema di ereditarietà.

Inoltre, circa il 15% dei casi di FTD dimostra un modello di ereditarietà autosomica dominante dovuta all'espansione patogena nel cromosoma 9 del gene C9ORF72, o ad una mutazione nella proteina tau associata ai microtubuli (MAPT), o progranulina (GRN) (Peet et al., 2021). L'espansione patogena di C9ORF72 è più comunemente associata a bvFTD (Peet et al., 2021). Quindi, i geni mutati che predispongono alla malattia sono tre: GRN, MAPT e

C9ORF72 (Antonioni et al., 2023). Il gene MAPT si trova nel cromosoma 17 coinvolto nella sintesi di tau, invece GRN e C9ORF72 risiedono rispettivamente nel cromosoma 17 e nel cromosoma 9 e sono coinvolti nella sintesi e nel buon funzionamento di una proteina denominata TDP-43.

Ogni gene permette l'accumulo nei neuroni delle proteine alle quali ognuno è associato (di tau e TDP-43). Nei casi esclusi dalla familiarità, la comparsa di aggregati proteici avviene per un motivo ancora sconosciuto. Tra le sindromi appartenenti allo spettro FTD, la svPPA è l'unica che presenta meno comunemente una modalità di trasmissione genetica (Antonioni et al., 2023).

La variante comportamentale della demenza frontotemporale è la forma più comune e costituisce oltre il 50% di tutti i casi di FTD. In uno studio effettuato da Peet et al. (2021), questa variante è caratterizzata da deficit precoci nel comportamento e nel funzionamento esecutivo e l'età media di insorgenza è di 58 anni con una deviazione standard di 11 anni. L'incidenza è di 2,7-4,1 per 100.000 persone all'anno e la prevalenza è di 15-22 per 100.000 persone-anno (Peet et al., 2021). Il tempo che intercorre tra l'insorgenza dei sintomi e la valutazione iniziale è di poco superiore ai 3 anni, con una deviazione standard di circa 3 anni. La durata della malattia è di circa 8 anni dall'insorgenza dei sintomi, con una deviazione standard di 4 anni. Si osservano disinibizione, iperoralità, apatia e inerzia (entrambe le caratteristiche precoci in circa l'84% dei casi), mancanza di empatia, comportamento perseverante o compulsivo che spesso possono diventare gravi con il progredire della patologia (Peet et al., 2021). Inoltre, la perdita di motivazione e spontaneità diventano spesso più evidenti con il progredire della malattia e potrebbero limitare la capacità del paziente di svolgere autonomamente le attività quotidiane (Peet et al., 2021). Tra i fattori di rischio non genetici per lo sviluppo della demenza frontotemporale vi sono la neuroinfiammazione e



anche i disturbi autoimmuni (inclusa la malattia della tiroide); in particolare i disturbi autoimmuni non tiroidei sono due volte più comuni nei soggetti con svPPA rispetto alla popolazione generale (Antonioni et al., 2023). Altre ipotesi riguardanti l'influenza ambientale sembrerebbero includere un trauma cranico, una precedente diagnosi di disturbi specifici dell'apprendimento per quanto riguarda le varianti con disturbi del linguaggio e una dominanza dell'emisfero destro, dovuta a un coinvolgimento predominante dei soggetti mancini nello sviluppo della svPPA (Antonioni et al., 2023).

#### 1.4.4 – Criteri diagnostici

Nelle fasi iniziali è difficile diagnosticare la malattia, poiché le sue manifestazioni possono confondersi con altre malattie.

La ricerca nel campo delle neuroimaging ha rivelato numerosi biomarcatori delle sindromi di demenza frontotemporale, fornendo ai medici un metodo per migliorare l'accuratezza diagnostica (Peet et al., 2021). Il neuroimaging è considerato uno strumento investigativo fondamentale nella valutazione dei disturbi neurodegenerativi (Peet et al., 2021).

L'iter diagnostico implica l'esecuzione di diverse valutazioni ed esami: l'esame obiettivo accurato (analisi dei sintomi e dei segni); esame neurologico (valutazione delle abilità motorie, comportamentali, delle facoltà mentali e mnemoniche); analisi di farmaci eventualmente assunti dal paziente (alcuni hanno effetti collaterali simili ai disturbi motori indotti dalla demenza frontotemporale); esami del sangue (per escludere altre cause); esami di diagnostica per immagini del cervello (es. TAC o risonanza magnetica nucleare RMN) e mostrano lo stato di salute delle varie aree cerebrali; si notano i cambiamenti nel lobo temporale e nel lobo frontale in caso di demenza frontotemporale.

La raccolta anamnestica del paziente si concentra su vari aspetti tra cui: tipo di sintomi che si manifestano, tempi di insorgenza della malattia, assunzione di eventuali farmaci, presenza di altre malattie psichiatriche, infettive, neurologiche o tossiche, compromissione della qualità di vita del paziente, familiarità per patologie psichiatriche o neurologiche. Inoltre, i membri delle famiglie portatori della patologia possono sottoporsi ad un test genetico particolare che serve per definire se sono o meno portatori di mutazioni nei geni GNR, MAPT e C9ORF72. I sintomi che si cerca di migliorare principalmente sono: comportamenti compulsivi, disturbi del linguaggio, agitazione psicomotoria, irritabilità, aggressività, impulsività, disinibizione mentale e sociale, comportamento alimentare aberrante (Bang et al., 2015).

Le manifestazioni cliniche delle sindromi di FTD sono determinate da danni selettivi a determinate regioni del cervello, con conseguenti vari segni e sintomi (Multani et al., 2019). Nel corso degli anni è stato raggiunto un ulteriore livello di definizione della demenza frontotemporale che è riassunto negli attuali criteri clinici per la diagnosi della variante comportamentale di demenza frontotemporale e delle forme di afasia primaria progressiva (Stracciari et al., 2021).

A differenza dell'AD, i sintomi comportamentali predominano nelle prime fasi della FTD (Pan et al., 2013), insieme ai disturbi del linguaggio.

Sono state individuate delle linee guida riviste per la diagnosi di demenza frontotemporale; per soddisfare i criteri per una possibile demenza frontotemporale variante comportamentale (bvFTD) devono essere presenti tre dei seguenti sintomi comportamentali o cognitivi (A-F) (Raskovsky et al., 2011; Stracciari et al., 2021):

- A. Disinibizione comportamentale precoce (comportamento socialmente inappropriato, perdita delle buone maniere o del decoro, azioni impulsive/avventate o imprudenti);

- B. Apatia o inerzia precoce: riduzione dell'iniziativa; i malati perdono la capacità di avviare spontaneamente attività e risultano poco coinvolti nelle attività per le quali in precedenza mostravano interesse, tendenza verso il ritiro sociale;
- C. Perdita precoce di simpatia o empatia (diminuita reattività ai bisogni e ai sentimenti degli altri, diminuzione dell'interesse sociale/dell'interrelazione o del calore personale, i pazienti sono descritti come distaccati e freddi, manca la capacità di effettuare inferenze sulle emozioni e sulle intenzioni altrui);
- D. Comportamento precoce perseverante, stereotipato o compulsivo/ritualistico: comportamenti reiterativi come le stereotipie elementari (vocalizzazioni, movimenti del tronco o degli arti come picchiettare, pizzicare, schioccare le labbra o sfregare) (Antonioni et al., 2023) e complesse (pregare, canticchiare), comportamenti ritualistici (attività di controllo come la verifica di chiusura di serrature e interruttori);
- E. Iperoralità e cambiamenti nella dieta (preferenze alimentari alterate, alimentazione incontrollata, aumento del consumo di alcol o sigarette, esplorazione orale o consumo di oggetti non commestibili). Le alterazioni del comportamento alimentare portano a diversi fattori di rischio associati all'aumento di peso, come alterazioni del metabolismo del glucosio, dell'equilibrio lipidico e aumento del rischio vascolare, dimostrando che la FTD è un disturbo di gestione complesso non soltanto in ambito neurologico (Antonioni et al., 2023);
- F. Profilo neuropsicologico: deficit esecutivi/generazionali (deficit nei compiti esecutivi, risparmio relativo della memoria episodica e delle abilità visuospaziali), declino della cognizione sociale, distraibilità, alterazioni della capacità di attenzione prolungata e della memoria di lavoro, ridotta flessibilità mentale (Antonioni et al., 2023).

Ottengono scarsi punteggi nei test che valutano la pianificazione (es.: torre di Londra o la

copia di figure complesse), la flessibilità cognitiva (es.: Wisconsin Card Sorting Test), il controllo inibitorio e la resistenza all'interferenza (es.: paradigma di Stroop). Sono, inoltre, compromessi anche i compiti di generazione di liste di parole (fluenza verbale).

Solitamente la memoria è risparmiata, tuttavia nei test di rievocazione libera i pazienti potrebbero presentare delle difficoltà significative. Le abilità visuospatiali e le gnosie sono intatte o lievemente alterate (Stracciari et al., 2021).

Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato l'associazione della FTD con disfunzione autonoma, cioè percezione alterata del dolore e termoregolazione, alterazione del sonno, andando così a coinvolgere l'ipotalamo, come nel caso di abitudini alimentari alterate (Antonioni et al., 2023).

I pazienti con bvFTD mostrano deterioramento della cognizione sociale, cioè ridotta empatia, difficoltà nel formulare giudizi morali e nel prendere decisioni in contesti sociali, incapacità di risolvere dilemmi sociali e nel riconoscere le emozioni, difficoltà nell'associare le espressioni facciali alle emozioni correlate, distinguere la risata dal pianto (Antonioni et al., 2023); infatti, è stato dimostrato che vi sono diverse strutture cerebrali responsabili della regolazione della cognizione sociale come la corteccia frontale orbito-mediale, l'insula anteriore e l'amigdala, in particolare nel contesto dell'emisfero destro (Antonioni et al., 2023), di cui parlerò in maniera dettagliata nel prossimo capitolo.

La diagnosi di possibile bvFTD si basa sulla personalità, sul comportamento sociale e sulle caratteristiche cognitive che la discriminano da altre condizioni; il paziente deve mostrare un progressivo deterioramento del comportamento e/o delle capacità cognitive; risulta però difficile poiché alcuni pazienti possono essere erroneamente diagnosticati come affetti da disturbi psichiatrici o da malattia di Alzheimer (Rascovsky et al., 2011). La diagnosi

differenziale precoce e accurata della bvFTD è fondamentale perché ha implicazioni sull'ereditarietà (Rascovsky et al., 2011).

Per una diagnosi probabile di bvFTD, si aggiungono ai criteri sopra citati anche disabilità funzionale, caratteristiche e risultati di neuroimaging (Raskovsky et al., 2011).

La variante semantica dell'afasia progressiva primaria (svPPA) è caratterizzata dal declino della capacità linguistica e da un'alterazione del sistema semantico associato alla presenza di errori lessicali con anomie, parafasie semantiche e difficoltà di comprensione di singole parole (Stracciari et al., 2021). Il paziente presenta entrambi i sintomi fondamentali (Stracciari et al., 2021):

1. Compromissione della denominazione
2. Compromissione della comprensione di singole parole

Inoltre, presenta almeno 3 delle seguenti caratteristiche:

1. Compromissione della conoscenza degli oggetti (soprattutto per oggetti a bassa frequenza o poco familiari)
2. Dislessia o disgrafia di superficie
3. Ripetizione indenne
4. Eloquio frequente (assenza di agrammatismo)

Il paziente deve avere una diagnosi clinica di PPA-s e almeno uno tra:

1. Atrofia prevalente in sede temporale anteriore
2. Ipoperfusione o ipometabolismo prevalente in sede temporale anteriore alla SPECT o PET.

Per una diagnosi probabile, oltre a questi sintomi è necessaria l'evidenza di mutazione genetica o coinvolgimento dei lobi frontali e temporali alla TC o fMRI. Indipendentemente da ciò, questi pazienti mantengono ancora le loro capacità visuospatiali (Kumar et al., 2022).

La variante non fluente/agrammatica della PPA (nfvPPA) è caratterizzata da difficoltà di produzione verbale che comporta un'alterazione degli aspetti grammaticali del linguaggio, in assenza di deficit di comprensione (Stracciari et al., 2021). Il paziente presenta almeno uno dei seguenti sintomi fondamentali (Stracciari et al., 2021):

1. Agrammatismo
2. Eloquio forzato con errori fonetici

Il soggetto presenta almeno 2 delle seguenti caratteristiche:

1. Deficit di comprensione di frasi sintatticamente complesse
2. Risparmio della comprensione di singole parole
3. Risparmio della conoscenza degli oggetti

Il paziente deve avere una diagnosi clinica di PPA-nf e almeno uno tra:

1. Atrofia prevalente in sede fronto-insulare posteriore sinistra
2. Ipoperfusione o ipometabolismo in sede fronto-insulare posteriore sinistra alla SPECT o PET.

La demenza frontotemporale possiede un quadro clinico che può essere sovrapponibile ad altre forme di demenza, ma con delle particolarità che permettono invece di differenziarla dalle altre forme di demenza, come l'Alzheimer. La memoria sembra essere meno

compromessa in FTD rispetto all'AD. Risulta essere presente una notevole sovrapposizione nei sintomi della malattia di Alzheimer e della demenza frontotemporale.

### 1.5 – Trattamenti e approcci terapeutici

La demenza frontotemporale è una patologia senza trattamenti modificanti la malattia (Neylan et al., 2023); non esiste una cura che ne permette la guarigione. Attualmente non esistono terapie farmacologiche approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) per la FTD (Neylan et al., 2023).

Con un trattamento appropriato è possibile rallentare la progressione ed alleviare i sintomi, in particolare il trattamento e la gestione della FTD implicano una combinazione di strategie farmacologiche (farmacoterapia off-label) e non farmacologiche (Neylan et al., 2023). Non vi sono benefici nella FTD per l'uso di farmaci implicati nel trattamento dell'AD poiché possono peggiorare i sintomi neuropsichiatrici (Neylan et al., 2023).

I farmaci che trovano impiego nel trattamento di FTD si concentrano sulla manipolazione dei sistemi di neurotrasmettitori serotoninergici o dopaminergici per migliorare i sintomi motori e comportamentali (Peet et al., 2021).

Gli inibitori della colinesterasi, usati nel trattamento di AD, che comprendono donepezil, rivastigmina e galantamina, non mostrano effetti sulle prestazioni cognitive di pazienti con FTD e possono peggiorare i sintomi neuropsichiatrici (Neylan et al., 2023). Anche la memantina non ha alcun beneficio né sul comportamento né sulla cognizione nei pazienti con FTD (Neylan et al., 2023). Gli SSRI (citalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina) hanno riscontrato miglioramenti nei sintomi comportamentali della FTD, in particolare nell'irritabilità, disinibizione, apatia e iperoralità; i farmaci citalopram ed escitalopram sono di

prima scelta per i sintomi neuropsichiatrici nella FTD, essendo altamente tollerabili e con minor effetti collaterali (Neylan et al., 2023). Gli antipsicotici atipici (quetiapina, olanzapina, risperidone e aripiprazolo) migliorano i sintomi comportamentali e psichiatrici in alcuni pazienti con FTD (Neylan et al., 2023). Possono essere implicati, raramente, i farmaci antiepilettici (topiramato) nel ridurre l'iperoralità nei pazienti con FTD, anche se non ci sono attualmente prove di qualità sufficienti per raccomandare l'uso di questi farmaci, dal momento che hanno effetti collaterali importanti come calcoli renali, disturbi gastrointestinali, squilibrio elettrolitico e possibili reazioni avverse ai farmaci (Neylan et al., 2023). Inoltre è bene evitare o usare con cautela farmaci con forti effetti collaterali cognitivi, quali gli antistaminici, gli antidepressivi triciclici e le benzodiazepine (Neylan et al., 2023).

Invece gli approcci non farmacologici includono (Neylan et al., 2023):

- modifiche dello stile di vita: l'esercizio fisico regolare e l'attività cognitiva sono inversamente correlati alla gravità della malattia e al declino clinico; gli esiti migliori sono dati anche da una dieta equilibrata;
- supporto dei pari e del caregiver: i pazienti possono trarre beneficio dai gruppi di sostegno tra pari, connettendosi con le esperienze condivise di altre persone e per condividere strategie di coping; i caregiver, che mostrano alti tassi di angoscia e di carico, possono usufruire e beneficiare di cure di sollievo, di servizi di assistenza a breve termine o di assistenza a lungo termine per i pazienti, per ridurre il carico assistenziale;
- terapia del linguaggio (o logoterapia): la logopedia può risultare efficace nei pazienti con PPA o altre sindromi con aprassia del linguaggio, disartria o ipofonia;
- terapia occupazionale e fisica: pazienti con sintomi motori possono trarre beneficio dalla terapia fisica per lavorare su forza, range di movimento e sull'equilibrio. I



terapisti occupazionali valutano lo stato cognitivo e fisico dei soggetti e forniscono strategie ed interventi, ausili visivi per soggetti con disfunzioni esecutive o con aprassia;

- considerazioni sulla sicurezza: la terapia occupazionale mira anche alla valutazione della sicurezza per prevenire cadute e fornire dispositivi di assistenza per le attività di vita quotidiana;
- la stimolazione cognitiva: prevede di far eseguire ai malati degli esercizi volti a migliorare la memoria, il linguaggio e la capacità di problem solving (Miller et al., 2020).

Con il passare degli anni il declino cognitivo risulta inevitabile e vengono associati tutti una serie di altri disturbi sia neurologici che psichiatrici; inoltre, si verifica una grave compromissione della qualità di vita del singolo individuo, fino ad arrivare ad una completa perdita di autonomia e diventando totalmente dipendente da altre persone nella maggior parte delle attività quotidiane. La prognosi è a lungo termine.



## Capitolo 2

### Social cognition: comprendere noi stessi e la realtà sociale

#### 2.1 – Cosa si intende per social cognition

La sopravvivenza degli esseri umani e di specie animali dipende da un efficace funzionamento sociale, per cui l'interazione sociale risulta essere una parte fondamentale della vita umana, anche se estremamente complessa rispetto a quella di altre specie animali; essa riguarda la conoscenza di sé, le percezioni degli altri, le rappresentazioni di stati somatici interni, le motivazioni interpersonali e questi processi si riferiscono a quella che viene definita cognizione sociale (Amodio e Frith, 2006).

Per “social cognition” o cognizione sociale (SC) si intende l'insieme delle competenze complesse necessarie per il coinvolgimento nelle interazioni sociali, che si riferiscono al modo in cui percepiamo, elaboriamo ed interpretiamo le informazioni sociali (Antonioni et al., 2023; Bertoux, 2017). Le competenze complesse sono l'insieme di capacità cognitive (empatia, capacità di leggere le emozioni altrui, mentalizzazione sullo stato d'animo degli altri) che servono per interpretare se stessi in relazione agli altri e all'ambiente (Antonioni et al., 2023). Sono comprese anche la capacità di riconoscere le emozioni attraverso stimoli visivi e uditivi, la conoscenza delle norme morali e sociali, la comprensione del sarcasmo, la consapevolezza delle possibili conseguenze negative dell'assunzione di comportamenti socialmente inappropriati (Antonioni et al., 2023), l'elaborazione di informazioni su credenze ed intenzioni, la percezione e il riconoscimento di segnali sociali ed emotivi, la valutazione della rilevanza emotiva personale delle informazioni quotidiane, l'accesso alla conoscenza sociale comune, la generazione e la selezione di risposte comportamentali che consentono ad un individuo di partecipare nelle interazioni sociali (Multani et al., 2019). Il buon

funzionamento delle capacità cognitive, la conoscenza delle norme sociali e una dettagliata analisi dei contesti ci permettono di vivere insieme in armonia e di cooperare efficacemente, due elementi che sono necessari per il funzionamento sociale quotidiano e che assicurano la sopravvivenza della specie; inoltre, queste funzioni modulano il nostro comportamento sociale e influiscono sul benessere e sul successo sociale degli individui (Bertoux, 2017). La cognizione sociale si riferisce alla capacità umana di comprendere le emozioni, i pensieri e le intenzioni degli altri, di entrare in empatia con loro, di esprimere giudizi sul comportamento, sull'atteggiamento e sulle emozioni altrui, di adattare i modi di pensare ed agire in relazione ai bisogni e alle esigenze di altre persone, in diverse situazioni sociali e di rispondere in maniera appropriata comportandosi di conseguenza (Bertoux, 2017; Dodich et al., 2021; Magno et al., 2022); inoltre, fa riferimento alle capacità che permettono di costruire rappresentazioni mentali delle relazioni esistenti tra l'individuo stesso e gli altri individui e di utilizzare queste rappresentazioni per realizzare comportamenti finalizzati e adattati al contesto (Poletti, 2008).

La cognizione sociale è un dominio complesso e sfaccettato risultante dalla somma delle diverse sottofunzioni cognitive (Dodich et al., 2021) che permettono all'individuo di adattarsi ad un gruppo e alla società (Bertoux, 2017). E' un aspetto multidimensionale che riguarda la funzione del cervello umano, ancora poco compreso, che comporta elaborazione emotiva, mnemonica, semantica e valutativa dei segnali sensoriali (Downey et al., 2015) ed è un concetto essenziale per il funzionamento sociale ed emotivo correlato al riconoscimento e alla valutazione della rilevanza dell'individuo rispetto ai fattori sociali ed emotivi, alla consapevolezza della conoscenza sociale, alla personalità e all'elaborazione delle informazioni sociali (Belfort et al., 2020).

## 2.2 – Fattori cognitivi e fattori sociali

La cognizione sociale è intesa come l'insieme dei processi socio-cognitivi che guidano i comportamenti automatici e volontari modulando le risposte comportamentali; comprende sia aspetti cognitivi (Teoria della mente - ToM) che affettivi (empatia) (Maresca et al., 2020). Gli aspetti cognitivi si riferiscono ai giudizi sulle credenze e sui pensieri altrui, l'assunzione di prospettive e l'empatia cognitiva, mentre quelli affettivi riguardano la percezione e l'empatia emotiva (Maresca et al., 2020). La capacità di 'mentalizzare' (nota anche come ToM) è riferita alla capacità nel dedurre pensieri, intenzioni e sentimenti di sé e degli altri (Kessels et al., 2021).

La social cognition è riconosciuta come uno dei sei campi cognitivi principali presenti nel Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali - quinta edizione (DSM-V) (Bertoux, 2017).

E' stato recentemente proposto un modello per definirla, dove la cognizione sociale coinvolge tre domini: percezione sociale, comprensione sociale e processo decisionale nel contesto sociale (Belfort et al., 2020). La percezione sociale è la capacità che permette di distinguere lo stato emotivo di una persona attraverso le espressioni facciali, la sua postura, il movimento del corpo o la sua voce e il coinvolgimento di dimensioni di percezione di "livello superiore", come il riconoscimento delle emozioni e le intenzioni (Belfort et al., 2020; Magno et al., 2022). L'elaborazione degli stimoli sociali coinvolge le aree particolarmente sensibili ai volti, tra cui l'area per il riconoscimento facciale e il lobo temporale anteriore, o alla percezione delle emozioni, come l'amigdala, la corteccia orbito frontale (OFC) e l'insula, e rappresentano il fondamento del comportamento sociale umano, che riguarda le azioni e le interazioni osservabili tra gli individui (Magno et al., 2022). Diverse anomalie comportamentali sociali si verificano come conseguenza di lesioni o degenerazione di queste aree cerebrali (Magno et

al., 2022).

La comprensione sociale include la "mentalizzazione" o la capacità di prevedere o spiegare il comportamento di altre persone, cioè la ToM, empatia, pensieri e sentimenti che una persona sperimenta riguardo all'esperienza di qualcun altro. Sulla base di questi due domini emerge il terzo dominio che coinvolge il processo decisionale nel contesto sociale ed è direttamente correlato alla consapevolezza della decisione e le loro conseguenze sia per noi stessi che per gli altri (Belfort et al., 2020).

La cognizione sociale è rilevante nella vita di tutti i giorni e riflette la complessità neurale dell'elaborazione sociale e la prevalenza di deficit cognitivi e sociali in diverse condizioni patologiche, come ad esempio nelle malattie neurodegenerative (Maresca et al., 2020), di cui parlerò successivamente nel paragrafo 2.5.

Negli ultimi anni c'è stato un grande interesse per la cognizione sociale, sebbene non vi sia accordo sulla classificazione dei processi cognitivi e sociali, essi possono essere classificati per includere la ToM, l'empatia e il comportamento sociale. La ricerca sulla cognizione sociale e sui relativi deficit sta diventando sempre più rilevante dal punto di vista clinico; tuttavia, i correlati clinici e neuroanatomici dei cambiamenti cognitivi sociali nelle condizioni neurodegenerative, come nella demenza frontotemporale, non sono stati completamente stabiliti (Magno et al., 2022).

La cognizione sociale è stata studiata da varie prospettive teoriche e metodologiche; in particolare nelle scienze comportamentali gli psicologi sociali hanno studiato come il sé interagisce dinamicamente con l'ambiente sociale e come le strutture della conoscenza dei gruppi sociali possano influenzarne il comportamento. Soltanto di recente, si sono presi in considerazione i substrati neurali della cognizione sociale grazie allo studio dei neuroscienziati e alle esplorazioni neuroscientifiche su pazienti attraverso metodi di

neuroimaging non invasivi, come la risonanza magnetica funzionale (fMRI) (Amodio e Frith, 2006).

### 2.3 – Le sottocomponenti della social cognition

Frith ha dato la seguente definizione di cognizione sociale: *“social cognition concerns the various psychological processes that enable individuals to take advantage of being part of a social group. Of major importance to social cognition are the various social signals that enable us to learn about the world”* (la cognizione sociale riguarda i vari processi psicologici che consentono agli individui di trarre vantaggio dall'essere parte di un gruppo sociale. Di grande importanza per la cognizione sociale sono i vari segnali sociali che ci permettono di conoscere il mondo) (Frith, 2008, p. 2033).

Le relazioni sociali sono fondamentali per il funzionamento umano e alcuni disturbi comportamentali, manifestati nei pazienti con danni cerebrali, possono essere spiegati da alterazioni nei processi cognitivi e sociali (Fortier et al., 2018).

Le relazioni umane richiedono l'adattamento agli altri attraverso l'intervento di processi sociali, cognitivi ed emotivi per regolare il comportamento nelle interazioni. Tali processi raffigurano un'area di ricerca sulla cognizione sociale che sta attualmente attirando un crescente interesse nella letteratura scientifica dal momento che siamo una specie sociale e abbiamo conoscenza delle menti altrui e della nostra, per cui la maggior parte delle ricerche e degli studi si sono concentrati sui meccanismi alla base di tali capacità; infatti, la ricerca nelle neuroscienze sociali si è sviluppata maggiormente soprattutto dopo l'inizio del nuovo millennio (Fortier et al., 2018).

La cognizione sociale comprende tutte le abilità socio-emotive che consentono ad una persona di monitorare il comportamento in una situazione interattiva; è caratterizzata da processi psicologici che permettono di ragionare sulle intenzioni, sui pensieri e sui sentimenti altrui. Alcuni processi possono spiegare aspetti unici del comportamento sociale umano: vi sono processi automatici e guidati dagli stimoli e altri processi che, invece, sono più deliberativi e controllati, con maggiore sensibilità al contesto (Adolphs, 2009). Queste differenze si riflettono nelle strutture neurali alla base della cognizione sociale, dove negli ultimi anni sono emersi parecchi dati provenienti dal neuroimaging funzionale (Adolphs, 2009).

La cognizione sociale è composta da diversi domini, quali la Teoria della Mente (ToM), l'empatia e la regolazione delle emozioni (Fortier et al., 2018).

### 2.3.1 – Teoria della Mente (ToM)

Al giorno d'oggi, le ricerche sulla cognizione sociale si concentrano su un aspetto chiave del funzionamento sociale chiamato Teoria della Mente (ToM). La ToM si riferisce alla capacità cognitiva di comprendere, prevedere, dedurre e ragionare sui pensieri, credenze, intenzioni o emozioni proprie e altrui (Christidi et al., 2018; Poletti e Santelli, 2011) e consiste nella capacità di attribuire agli altri soggetti stati mentali differenti dai propri (Poletti, 2008). Ciò che è implicato nella ToM riguarda: 1) la capacità di riconoscere sé stessi e gli altri come esseri pensanti; 2) la capacità di percepire e riconoscere gli stati mentali (intenzioni, desideri e credenze) in sé stessi e negli altri, come una facoltà distinta dal semplice «esperire» tali stati; 3) la capacità di riferirsi esplicitamente alla mente propria ed altrui e di utilizzare tali concetti per spiegare e predire ciò che se stessi o gli altri possono fare o dire (Poletti e Santelli, 2011). Inizialmente la funzione della ToM è stata studiata dagli psicologi dello sviluppo in relazione



ad un suo deficit nei bambini affetti da disturbo dello spettro autistico. Nel tempo sono stati proposti diversi compiti sperimentali per valutare l'abilità dei soggetti di 'leggere la mente' o 'comprendere gli stati mentali altrui'; da un lato sono stati considerati utili e hanno contribuito a fornire una prova dell'esistenza di deficit di ToM in soggetti con autismo, schizofrenia o disturbo bipolare, ma dall'altro questa eterogeneità di compiti sperimentali ha reso difficile identificare i circuiti cerebrali alla base della ToM attraverso le neuroimmagini funzionali: sono state individuate alcune aree come il lobo prefrontale mediale, il solco temporale superiore e la parte di lobo temporale adiacente all'amigdala, come aree principali attive durante compiti di inferenza di stati mentali altrui (Poletti e Santelli, 2011).

Il termine Teoria della Mente è stato utilizzato per la prima volta da David Premack e dallo psicologo Guy Woodruff, e pubblicato in un articolo nel 1978 dal titolo "Does the scimpanzé have a theory of mind?" (Premack, Woodruff et al., 1978). Dalle osservazioni sperimentali è emersa la capacità dei primati di prevedere il comportamento umano di fronte a situazioni finalizzate al raggiungimento di un obiettivo (Premack, Woodruff et al., 1978).

Come citato in Morellini et al. 2022, gli autori sostengono che la ToM è presente anche negli esseri umani capaci di comprendere che altre persone possano avere valori, credenze ed emozioni diverse dalle proprie; ciò è utile nelle interazioni sociali perché permette di ragionare sugli stati mentali altrui e di dedurre il comportamento (Morellini et al., 2022).

Lo studio della Teoria della Mente è stato affrontato anche da varie prospettive: un primo approccio la considerava come uno specifico modulo cognitivo che permette di comprendere gli individui come soggetti dotati di stati mentali, come desideri, credenze ed intenzioni (Poletti, 2008). Un altro approccio è stato proposto dopo la scoperta di una particolare classe di neuroni, i neuroni specchio, che sono stati riscontrati nella corteccia premotoria (area F5) della scimmia e che si attivano sia durante l'osservazione di un'azione da parte della scimmia, sia quando è la scimmia a riprodurre attivamente la stessa azione (Poletti, 2008).

La ToM non è un'abilità innata; come citato in Morellini et al. 2022, negli studi di Wimmer e Perner in cui si cercava di capire come i bambini riuscissero ad apprendere la rappresentazione degli stati mentali altrui, è emerso che essi acquisiscono le abilità di ToM intorno ai 4 anni, iniziando in quel periodo a considerare i sentimenti e i pensieri degli altri (Morellini et al., 2022).

### 2.3.1.1 – I substrati neurali

I substrati neuroanatomici alla base del processo di ToM sono stati oggetto di numerose ricerche e sono ancora oggetto di dibattito (Fortier et al., 2018). Le strutture cerebrali possono essere classificate in tre gruppi: il primo gruppo si riferisce alle regioni limbiche e paralimbiche, che comprendono la corteccia orbitofrontale, l'amigdala e il giro del cingolo anteriore (Fortier et al., 2018). Queste regioni sostengono le competenze associate al lato emotivo della ToM, dimostrato anche da alcuni studi dove i pazienti, con danno nelle regioni orbitofrontali, erano meno efficienti dei pazienti con lesioni frontali dorsolaterali nei compiti che richiedevano risposte emotive (Fortier et al., 2018). Tuttavia, i primi pazienti erano in grado di verbalizzare gli stati emotivi a differenza di quelli con lesioni dorsolaterali. Il secondo gruppo coinvolge le regioni prefrontali mediali, dove alcuni studi hanno riportato l'attivazione del giro frontale mediale solo quando i modelli di elaborazione richiedevano la mobilitazione delle capacità cognitive di ToM rispetto ai modelli neutri (Fortier et al., 2018). Il terzo gruppo coinvolge le regioni cerebrali posteriori che comprendono il sistema parietale posteriore destro e il lobulo parietale inferiore, il solco temporale superiore destro e i poli temporali (Fortier et al., 2018).

La letteratura evolutiva sostiene che esistano due diversi livelli di rappresentazione quando si

fanno inferenze sugli stati mentali altrui: vi è la distinzione tra compiti che valutano le capacità di costruire rappresentazioni semplici degli stati mentali di un'altra persona (credenze o pensieri) e compiti di valutazione di attribuzioni più complesse: questi valutano la capacità di costruire la rappresentazione dello stato mentale di una persona sullo stato mentale di un'altra persona (Sandoz et al., 2014).

L'abilità di ToM viene suddivisa in almeno due meccanismi: un processo bottom-up (dal basso verso l'alto), cognitivamente poco impegnativo e poco flessibile (di decodifica) e un processo top-down (dall'alto verso il basso), cognitivamente impegnativo e molto più flessibile (di componente ragionante della ToM affettiva) (Samson, 2009). La decodifica si riferisce all'elaborazione automatica che dipende dalla percezione di segnali emotivi nell'ambiente, mentre il ragionamento implica un'elaborazione intenzionale basata sulla conoscenza sociale relativa a situazioni di vita reale (Yildirim et al., 2020).

### 2.3.1.2 – Le componenti della ToM

La ToM è distinta in due diverse componenti: quella cognitiva e quella affettiva. La ToM cognitiva (o mentalizzazione “fredda”) si riferisce alla capacità di comprendere gli stati cognitivi, quali pensieri, credenze o le intenzioni altrui, senza coinvolgimento personale o emotivo (Allain et al., 2015; De Lucena et al., 2020). L’aspetto ToM affettivo (o “caldo”) fa riferimento alla capacità di comprendere stati affettivi, emozioni o sentimenti altrui (De Lucena et al., 2020).

I risultati tratti dall’imaging funzionale tendono a confermare la dissociazione tra le due componenti: l’aspetto cognitivo è supportato dalla corteccia prefrontale dorsomediale e dorsolaterale, quindi componenti neocorticali (Yildirim et al., 2020), mentre l’aspetto emotivo

è supportato dalle regioni ventromediale e orbitofrontale (De Lucena et al., 2020; Fortier et al., 2018), quindi da componenti limbiche e paralimbiche (Yildirim et al., 2020). Più recentemente, è stato proposto che lo striato dorsale, il polo temporale dorsale e la corteccia del cingolo anteriore dorsale siano alla base della rete cognitiva ToM, mentre lo striato ventrale, l'amigdala, il polo temporale ventrale e la corteccia del cingolo anteriore ventrale sostengono la rete affettiva ToM (Fortier et al., 2018).

Secondo alcune ricerche esistono due tipi di processi cognitivi che possono fornire spiegazioni agli stati mentali propri e altrui: la Teoria della Teoria e la Teoria della Simulazione (Maresca et al., 2020). La Teoria della Teoria spiega come gli individui utilizzano un insieme di regole per comprendere il funzionamento interno delle menti degli altri; in altri casi, l'attribuzione degli stati mentali avviene mediante un processo di inferenza (Maresca et al., 2020). D'altra parte, secondo la Teoria della Simulazione, gli individui usano la propria conoscenza per comprendere gli altri attraverso processi di simulazione (Maresca et al., 2020). Esistono due tipi di processi di simulazione: il mirroring (rispecchiamento) e l'autoproiezione (Maresca et al., 2020). Il rispecchiamento è un processo automatico che consente la riproduzione interna degli stati mentali di un'altra persona; la proiezione di sé è un processo di accettazione volontaria che consiste nell'assumere la prospettiva psicologica degli altri (Maresca et al., 2020).

La ToM è stata recentemente studiata lungo il continuum dello sviluppo intellettuale, con l'obiettivo principale di comprendere come le sue capacità si evolvano durante l'invecchiamento in buona salute (Sandoz et al., 2014). Oltre alla ricerca sull'invecchiamento sano, gli studi sulle capacità di ToM nell'invecchiamento patologico sono aumentati grazie al miglioramento delle conoscenze che enfatizzano il profilo cognitivo/emotivo nelle patologie neurodegenerative (Sandoz et al., 2014).

Vari studi hanno dimostrato che la ToM può essere compromessa in diversi disturbi

neurodegenerativi come nella malattia di Alzheimer (Kessels et al., 2021), nella demenza frontotemporale – variante comportamentale, ma anche nei disturbi cognitivi senza demenza, come il Mild Cognitive Impairment (MCI). A riguardo, diversi studi hanno dimostrato prestazioni inferiori in diversi compiti ToM nei pazienti con MCI, rispetto agli individui sani (Morellini et al., 2022).

### 2.3.2 – Empatia ed emozioni

L'empatia si riferisce al processo di sviluppo di inferenze sugli stati emotivi degli altri al fine di condividerli e/o sentire le loro emozioni; consiste, quindi, nella capacità di comprendere i sentimenti e gli stati psicologici soggettivi degli altri, motivando comportamenti prosociali (Christidi et al., 2018). Decety e Lamm definiscono l'empatia come la capacità di comprendere e sperimentare ciò che gli altri pensano (Fortier et al., 2018).

Provare empatia per qualcuno significa comprendere le emozioni che sperimenta e viverle a propria volta, comprenderne le ragioni e le intenzioni; consiste nel creare uno spazio su misura all'interno del proprio mondo interiore per accogliere il mondo degli altri. Oltre la ToM, anche l'empatia è un processo distinto in diverse componenti; infatti, si può differenziare l'empatia emotiva (definita anche “contagio emotivo”) da quella cognitiva. L'empatia cognitiva si riferisce alla capacità di assumere la prospettiva degli altri e di comprendere ciò che provano senza sperimentarlo, mentre l'empatia emotiva si riferisce alla capacità di sentire realmente gli stati emotivi degli altri (Fortier et al., 2018). La componente emotiva, che riguarda processi di basso livello, è direttamente associata alla risonanza emotiva, cioè al fatto che l'osservare un'emozione in un'altra persona potrebbe indurre la stessa emozione nell'osservatore, andando ad attivare rappresentazioni identiche come

l'attivazione del sistema dei neuroni mirror (Fortier et al., 2018). Invece, la componente cognitiva dell'empatia coinvolge processi di alto livello, come le funzioni esecutive (es.: l'inibizione), la capacità di distinguersi dagli altri adottando la prospettiva altrui e assegnando pensieri ed emozioni (Fortier et al., 2018).

Sia la psicologia clinica che quella sociale considerano l'empatia come un'esperienza di condivisione emotiva (Bonino et al., 1998). Hoffman, uno dei più importanti studiosi dell'empatia, la definisce come un processo di attivazione emotiva in sintonia con l'altra persona (Bonino et al., 1998).

#### 2.3.2.1 – I substrati neurali

Riguardo i correlati neuroanatomici dell'empatia, la componente emotiva è associata al sistema dei neuroni mirror (i cosiddetti neuroni specchio), mentre la componente cognitiva coinvolge il lobo parietale inferiore (Fortier et al., 2018). Diversi autori sostengono che le attivazioni neuronali dell'empatia cognitiva sono identiche a quelle riscontrate nella ToM affettiva e che le regioni cerebrali reclutate durante i test che utilizzano l'inferenza della ToM emotiva sono identiche a quelle utilizzate durante i test di empatia, sostenendo l'idea che l'empatia cognitiva e la ToM affettiva risultano due concetti sovrapposti (Fortier et al., 2018).

Le emozioni guidano il comportamento, pertanto simulare le emozioni di altre persone ci fornisce una strategia per prevedere cosa potrebbero fare (Adolphs, 2009).

Sentire le emozioni altrui e comprenderle appieno è fondamentale anche per orientare le proprie azioni in direzioni pro-sociali e soprattutto per evitare di manifestare comportamenti potenzialmente dannosi e sofferenti per gli altri.

Il riconoscimento delle emozioni può essere descritto come la capacità di creare chiare

espressioni dei sentimenti di esseri umani e non umani che agiscono in un mondo socialmente contestualizzato, utilizzando espressioni facciali, espressioni vocali ed altre espressioni reciproche o altri stimoli sensoriali (Dodich et al., 2021). Le emozioni di base (sorpresa, felicità, tristezza, paura, disgusto, rabbia) e quelle complesse (imbarazzo, vergogna, rimpianto) sono il fondamento del sistema di comunicazione tra individui e suscitano la risposta empatica di un individuo. Gli esseri umani possono rilevare sia le espressioni facciali di base, sia quelle che riflettono stati mentali complessi che regolano le interazioni sociali (amichevoli e ostili) o indicano pensieri altrui. A proposito, come citato in Fortier et al. 2018, lo psicologo Ekman ha individuato sette emozioni universali, indipendenti dagli aspetti culturali (gioia, rabbia, disgusto, paura, tristezza, sorpresa, neutralità) (Fortier et al., 2018).

Come citato in Fortier et al. 2018, Hornak et al. hanno dimostrato la presenza di disturbi nell'identificazione di espressioni emotive sia facciali che vocali in un gruppo di soggetti con inadeguati comportamentali sociali (Fortier et al., 2018). I cambiamenti nell'identificazione delle espressioni emotive erano correlati con il grado di alterazione nelle emozioni soggettive valutate dai pazienti. Diversi studi hanno riportato una forte correlazione positiva tra queste emozioni e i problemi comportamentali (Fortier et al., 2018). L'incapacità di decodificare le espressioni emotive compromette il controllo comportamentale (euforia, irritabilità, adattamento sociale), facendo sì che le emozioni non svolgano più un ruolo di moderatore nella regolazione dei comportamenti ambientali (Fortier et al., 2018).

La capacità di interpretare le emozioni degli altri è legata alla costruzione della reputazione sociale all'interno di un gruppo. Le persone empatiche sono capaci di stabilire scambi interpersonali grazie alle qualità riconosciute dal gruppo e da se stessi (Bonino et al., 1998).

L'interesse degli psicologi verso l'empatia risiede molto lontano, infatti, risale agli inizi del secolo

scorso, quando si intendeva per empatia la capacità di sentire le emozioni dell'altro.

L'interesse degli psicologi verso l'empatia risiede molto lontano, infatti, risale agli inizi del secolo scorso, quando si intendeva per empatia la capacità di sentire le emozioni dell'altro.

Attraverso gli studi sulle lesioni e sull'imaging funzionale è emerso che l'emisfero destro è implicato nel riconoscimento delle emozioni, anche se i processi sottostanti e i correlati neuroanatomici non sono ancora ben compresi (Adolphs et al., 2000). Inoltre, è stato dimostrato che il riconoscimento delle espressioni facciali delle emozioni coinvolge strutture sottocorticali come l'amigdala e la neocorteccia (Adolphs et al., 2000).

La maggior parte della ricerca scientifica si è concentrata sull'identificazione della struttura cognitiva dei processi cognitivi e sociali, nonché sulla loro dissociazione e sulle relazioni con altre componenti (ad es.: le funzioni esecutive) e la maggior parte dei risultati indica che i deficit nella cognizione sociale possono portare a disturbi comportamentali in malattie neurologiche o psichiatriche (Fortier et al., 2018).

#### 2.4 – Correlati neuroanatomici nella cognizione sociale

Attraverso le neuroimmagini è stato possibile confermare che molte delle strutture coinvolte nell'elaborazione delle informazioni sociali erano già state individuate da studi di lesione e mostravano deficit del comportamento interpersonale in seguito a danni cerebrali focali a carico della corteccia prefrontale, sia in età adulta che nell'infanzia: ciò dimostra l'importanza della corteccia prefrontale nella cognizione sociale (Poletti, 2008). La corteccia prefrontale, nelle scimmie antropomorfe e nell'uomo, occupa oltre un terzo dell'intera corteccia cerebrale e questo incremento volumetrico è associato all'adattamento alle pressioni selettive connesse ai complessi sistemi sociali in cui i primati vivono (Poletti, 2008); l'ambiente sociale dei



primati ha esercitato pressioni selettive specifiche che hanno portato all'evoluzione di meccanismi neurocognitivi.

Tra le altre strutture corticali e sottocorticali coinvolte nell'elaborazione di stimoli sociali vi sono anche la corteccia inferiore occipitale e le regioni inferiori della corteccia temporale, implicate nella rilevazione della valenza sociale di uno stimolo (Poletti, 2008). Invece l'amigdala, l'ipotalamo, la corteccia orbitofrontale e lo striato ventrale sono implicate nel significato emotivo dello stimolo e nelle sue caratteristiche di rinforzo e punizione (es.: pericoloso/non pericoloso) (Poletti, 2008). In particolare, l'amigdala è una struttura importante per la regolazione del comportamento sociale, per il riconoscimento delle espressioni emotive sui volti (comprensione dei contenuti mentali ed emotivi dell'altro) e per l'elaborazione delle risposte di fronte a stimoli sociali.

Le aree prefrontali sono deputate alla costruzione di una rappresentazione cosciente interna delle caratteristiche sociali della situazione, attraverso processi di alto livello come la ToM, la regolazione o inibizione di comportamenti non adeguati al contesto sociale (come quelli aggressivi) e la generazione di una risposta comportamentale diretta allo scopo e adeguata al contesto sociale (Poletti, 2008).

I processi alla base della cognizione sociale nell'essere umano sono: il riconoscimento dei volti, che è presente in maniera rudimentale fin dalla nascita e dipende da una specifica area cerebrale che si attiva in maniera selettiva in risposta a volti, ma non di fronte ad oggetti (Poletti, 2008); il riconoscimento delle espressioni emozionali come quelle facciali, che dipendono dall'amigdala, in particolare per le emozioni di paura e tristezza; le abilità di rilevare e rispondere alla direzione dello sguardo altrui che dipende maggiormente dal solco temporale superiore (Poletti, 2008).

Le componenti della cognizione sociale sono associate a diverse regioni cerebrali (Amodio e Frith, 2006):

- la corteccia prefrontale mediale (MPFC): è implicata nell'elaborazione dell'informazione sociale ed è importante per confrontare il proprio punto di vista con quello di qualcun altro (Amodio e Frith, 2006). E' suddivisa in almeno due sottoregioni, la parte ventrale (vMPFC) implicata nell'empatia emotiva, utilizzata quando si pensa alla propria mente piuttosto che a quella di un altro e potrebbe avere un ruolo importante nella consapevolezza di sé, e la parte dorsale (dMPFC) che è coinvolta nella rappresentazione dei pensieri e dei sentimenti altrui (Amodio e Frith, 2006) ed è implicata nella rappresentazione unicamente umana delle relazioni triadiche tra due menti e un oggetto, supportando l'attenzione condivisa (Saxe, 2006). Un'ulteriore distinzione è la MPFC rostrale posteriore (prMPFC) coinvolta nel monitoraggio interno continuo dell'azione, invece la regione rostrale anteriore (arMPFC) è coinvolta nella conoscenza di sé, nella conoscenza della persona, nella mentalizzazione e nel monitoraggio del proprio stato emotivo (Amodio e Frith, 2006).
- la corteccia orbitofrontale (OFC): è un'importante regione del cervello responsabile dell'elaborazione di ricompense e punizioni, un prerequisito per il comportamento emotivo e sociale complesso e flessibile che ha contribuito al successo evolutivo umano (Kringelbach e Rolls, 2004). Pazienti con danni alla OFC possono perdere la capacità di giudizio sociale, diventando socialmente disinibiti.
- la corteccia parietale mediale.
- la giunzione temporoparietale (TPJ): è la parte del cervello dove i lobi parietali e temporali si incontrano. La parte di destra ha un ruolo importante nell'empatia, specialmente riguardo il giudizio delle intenzioni e credenze altrui (ToM). Danni alla TPJ possono portare a difficoltà nel giudicare le intenzioni di qualcuno e anche alle esperienze extracorporee. La disfunzione della ToM, infatti, è associata a compromissione della giunzione temporoparietale (Hengstschläger et al., 2022).

- la corteccia del cingolo anteriore (ACC): si attiva quando si prova dolore e quando si sta osservando il dolore altrui, in particolare è implicata nella valutazione della componente affettiva del dolore (quando lo stimolo è percepito come spiacevole). Inoltre, la regione più posteriore dell'ACC rostrale è stata associata a compiti cognitivi, mentre la parte più anteriore dell'ACC a compiti emotivi (Amodio e Frith, 2006).
- la corteccia temporale superiore (STS): nella corteccia temporale superiore si ha la percezione di informazioni sociali come l'espressione facciale e la gestualità (Saxe, 2006). Nella corteccia temporale posteriore è coinvolto il monitoraggio della direzione dello sguardo altrui. Danni alla STS potrebbero compromettere la capacità di un individuo di giudicare la direzione verso cui un altro individuo sta guardando.
- la corteccia temporale anteriore.
- l'insula: l'empatia è associata all'insula, una struttura coinvolta nel dolore vissuto in prima persona; si attiva quando il soggetto prova emozioni per sé e quando è empatico nei confronti delle emozioni altrui, mentre la capacità di riconoscere le emozioni è collegata alla corteccia somatosensoriale destra (Hengstschläger et al., 2022). L'insula anteriore ha un ruolo nella consapevolezza di sé che a sua volta è strettamente legata all'empatia (Craig, 2009) ed è attiva in presenza di un sapore sgradevole o alla vista di un individuo che esprime il suo disgusto. Danni all'insula causano una significativa riduzione della capacità di riconoscere le emozioni altrui.
- l'amigdala: fa parte del sistema limbico ed è coinvolta nell'apprendimento emotivo e nella regolazione delle emozioni. Fa parte dei circuiti neurali critici per le emozioni; inoltre, l'amigdala regola ulteriori processi cognitivi, come la memoria o l'attenzione (Gallagher e Chiba, 1996).

La MPFC ha un ruolo fondamentale nella cognizione sociale, mentre le altre regioni svolgono funzioni più generali (Amodio e Frith, 2006; Hengstschläger et al., 2022).

Considerando tre ampie categorie di compiti, la prima riguarda il controllo ed il monitoraggio dell'azione che sono associate all'attività dell'ACC dorsale, la seconda il monitoraggio dei risultati relativi a punizioni e ricompense che sono associate all'attività della corteccia orbitofrontale, mentre la terza è la cognizione sociale (Amodio e Frith, 2006). I processi socio-cognitivi (percezione personale, autoriflessione, fare inferenze sui pensieri altrui) sono stati associati ad attività che si estendono dall'ACC ai poli frontali anteriori, precisamente nell'area di transizione che è il paracingolo (Amodio e Frith, 2006).

Negli studi sulle lesioni, è stato riportato che i danni all'OFC sono associati a cambiamenti nel comportamento emotivo e sociale correlati a menomazioni nella reattività emotiva e nell'elaborazione delle espressioni facciali o vocali (Hengstschläger et al., 2022). C'è una certa sovrapposizione in queste aree con le regioni neurali associate alla consapevolezza della malattia o al declino cognitivo nella malattia di Alzheimer (Hengstschläger et al., 2022).

Vari studi hanno analizzato i processi neurobiologici che sono alla base delle interazioni sociali e dei correlati comportamentali della rottura di tali processi (Christidi et al., 2018). In particolare, diverse prove sostengono che le malattie neurodegenerative sono associate ad un certo livello di deterioramento cognitivo sociale che può interrompere le relazioni interpersonali (Christidi et al., 2018).

Il termine 'sociale' fa riferimento a classi di stimoli rivolti ad altri individui come espressioni emotive facciali, vocali o della postura del corpo, include anche funzioni di ordine superiore quali il fare inferenze sulla mente di altre persone (la teoria della mente), prendere decisioni morali, regolare le emozioni e i sentimenti, sperimentare ed esprimere empatia (Christidi et al., 2018). Sono implicati diversi concetti quali la cognizione sociale, il comportamento

sociale e il funzionamento sociale, che sono correlati tra di loro. La cognizione sociale fa riferimento a qualsiasi elaborazione cognitiva (ragionamento, memoria, percezione, attenzione, motivazione e processo decisionale) specializzata per il dominio sociale (Christidi et al., 2018). Provoca un comportamento sociale che comprende le interazioni osservabili tra individui, mentre il funzionamento sociale riguarda la capacità a lungo termine e contestualizzata di un soggetto nell'interagire con altri (è il comportamento sociale quando integrato nel tempo e nel contesto) (Christidi et al., 2018). Il cervello sociale fa riferimento ad una serie di strutture cerebrali, alcune delle quali, se danneggiate, possono essere coinvolte nella compromissione della cognizione sociale e del comportamento (es.: corteccia prefrontale ventromediale e dorsomediale, giunzione temporo-parietale e corteccia temporale superiore, insula e giro fusiforme), altre strutture, invece, sono attive in cervelli sani quando gli individui svolgono attività sociali in uno scanner a risonanza magnetica utilizzando la fMRI (Christidi et al., 2018).

Esiste una rete che include diverse aree del cervello (corteccia prefrontale mediale, corteccia orbitofrontale, corteccia del cingolo anteriore, giunzione temporoparietale, giro frontale inferiore e solco temporale superiore) e che supporta la funzione sociale; anomalie all'interno di questa rete sono presenti in pazienti affetti da schizofrenia, demenza frontotemporale e disturbo dello spettro autistico (Christidi et al., 2018).

L'attivazione nell'OFC e nella corteccia prefrontale ventromediale si è dimostrata importante per l'attribuzione di significato ad uno stimolo affettivo, mentre l'attivazione nella parte laterale della regione prefrontale è risultata associata a un sentimento di dispiacere e inibisce il comportamento; pertanto, le alterazioni in queste aree possono portare a comportamenti sociali inappropriati (Christidi et al., 2018). La seconda rete include la giunzione temporoparietale che si attiva quando un soggetto attribuisce gli stati mentali altrui e quando

la mentalizzazione è richiesta come parte di un altro giudizio, come nel caso dei giudizi morali (Christidi et al., 2018). La terza rete, che include le strutture cingolo-insulari, risulta compromessa in diverse condizioni neuropsichiatriche. Un'altra rete di interesse per le interazioni sociali è il sistema dei neuroni specchio, che coinvolge principalmente il giro frontale inferiore, il lobulo parietale inferiore, l'area per il riconoscimento facciale e il solco temporale superiore, attivato durante l'osservazione delle azioni degli altri, incluso il riconoscimento delle emozioni; è tipicamente compromessa nell'autismo (Christidi et al., 2018). I fallimenti della cognizione sociale il più delle volte sono caratterizzati dalla compromissione di una o più delle quattro reti e sono stati valutati utilizzando degli strumenti specifici.

## 2.5 – Deterioramento della cognizione sociale nelle demenze

Le malattie neurologiche e psichiatriche sono spesso associate e caratterizzate da un turbamento della cognizione sociale (Bertoux, 2017), per cui i deficit nella cognizione e nella funzione sociale possono peggiorare con la progressione della malattia (Hengstschläger et al., 2022).

Vi sono prove che i deficit cognitivi sociali, incluso il mancato riconoscimento delle emozioni, si verificano nelle malattie neurodegenerative (Multani et al., 2019), possono ostacolare l'interazione sociale di un individuo ed influenzare negativamente la funzione interpersonale (Kessels et al., 2021).

Vari studi hanno anche dimostrato che i deficit di cognizione sociale non sono necessariamente correlati ai deficit cognitivi; come citato in Multani et al. 2019, uno studio noto ha valutato la capacità di riconoscere le espressioni emotive facciali e ha osservato che i

risultati peggiori non erano quelli con punteggi cognitivi più bassi (Multani et al., 2019). Altre ricerche, citate in Multani et al. 2019, stanno dimostrando la presenza di deficit cognitivi sociali nella malattia di Alzheimer (Multani et al., 2019).

I soggetti affetti da demenza mostrano spesso una ridotta consapevolezza della propria patologia e una mancanza di comprensione del proprio declino cognitivo e comportamentale in una serie di aree come le funzioni cognitive, la memoria, cambiamenti di personalità, degli stili e dei processi socio-cognitivi, anche se possono mancare di consapevolezza in alcuni domini e mantenere le proprie capacità in altri; ciò può aggravare la perdita della funzione impedendo ad una persona di cercare aiuto, o di portarla a resistere alle offerte di aiuto (Hengstschläger et al., 2022). Inoltre, la perdita di consapevolezza dei deficit nella demenza porta ad un aumento del carico del caregiver, alla depressione e potenzialmente al burnout, portando a sua volta a tassi più elevati di istituzionalizzazione e maggiori costi di assistenza (Hengstschläger et al., 2022).

La social cognition è stata segnalata come selettivamente vulnerabile e pervasiva nella demenza frontotemporale (Christidi et al., 2018) e, alcune condizioni neurodegenerative come la FTLD, causano disturbi della cognizione sociale (Magno et al., 2022).

I criteri del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-V) per la demenza menzionano la cognizione sociale come uno dei domini fondamentali della funzione neurocognitiva compromessa e, nella demenza frontotemporale, il decadimento precoce della condotta sociale è un criterio diagnostico importante che determina la patologia di variante comportamentale (bvFTD) (Hengstschläger et al., 2022). I deficit nei processi cognitivi sociali sono diffusi anche nella malattia di Alzheimer, anche se spesso non sono così gravi e si manifestano nelle fasi più avanzate della malattia rispetto alla FTD (Hengstschläger et al., 2022).

In particolare, la cognizione sociale è stata descritta nei deficit della bvFTD riguardo il riconoscimento delle emozioni canoniche, la presa di prospettiva, la mentalizzazione, la percezione dell'umorismo e del sarcasmo, il processo decisionale affettivo, il ragionamento morale, la concettualizzazione del sé in relazione agli altri e la preoccupazione empatica (Downey et al., 2015). Qui il deterioramento socio-cognitivo è considerato una caratteristica della sindrome clinica che svolge un ruolo importante nello sviluppo dei cambiamenti comportamentali osservati in questi pazienti (Kessels et al., 2021).

La bvFTD è stata proposta come modello di malattia per studiare le interazioni tra elaborazione delle emozioni, cognizione sociale e interocezione (Christidi et al., 2018).

E' caratterizzata da alterazioni del comportamento e della personalità e, secondo i criteri diagnostici, la disfunzione esecutiva è quella più caratterizzante, anche se vengono suggeriti disturbi della cognizione sociale (Schroeter et al., 2018). In particolare, per quanto riguarda i processi cognitivi sociali di base, i pazienti con bvFTD possono mostrare alterazioni nell'elaborazione delle emozioni, comprese anomalie nella percezione di segnali emotivi e sociali, preoccupazione empatica alterata e alterazioni nell'espressione affettiva che include la presenza di apatia o, al contrario, stati d'animo euforici, eccessiva familiarità, giocosità e stupidità (Christidi et al., 2018).

Alcuni dei sintomi comportamentali più comuni nella bvFTD, tra cui apatia, impulsività e disinibizione, sono legati a difficoltà implicite nell'interazione sociale e a cambiamenti nell'elaborazione dei segnali sociali, suggerendo una stretta interazione tra cognizione sociale e sintomi neuropsichiatrici in questa condizione (Christidi et al., 2018). Pertanto, la presentazione apatica della bvFTD include pazienti che hanno una mancanza di interesse per il loro ambiente sociale in quanto presentano difficoltà nell'iniziare, pianificare e motivare il comportamento sociale, correlato all'atrofia delle aree frontali e dei gangli della base (Christidi et al., 2018). I pazienti bvFTD impulsivi e disinibiti mostrano un comportamento



sociale inappropriato inclusa familiarità eccessiva, comportamenti disorganizzati correlati a meccanismi alterati di controllo cognitivo come conseguenza dell'atrofia nell'OFC, nella corteccia ventromediale frontale e del cingolo e nelle aree temporali anteriori (Christidi et al., 2018).

I deficit di cognizione sociale sono i primi segni nella bvFTD. Varie ricerche riportano diverse anomalie di tipo socio-cognitivo nei pazienti con bvFTD, comprese anomalie nella rilevazione della teoria della mente (ToM), nella direzione dello sguardo e nel riconoscimento delle espressioni emotive facciali e/o prosodiche, in particolare emozioni negative come paura e rabbia (Multani et al., 2019); i pazienti mostrano difficoltà ad identificare concetti sociali, giudicare azioni appropriate nei dilemmi sociali, riconoscere il sarcasmo e differenziare trasgressioni sociali minori da gravi violazioni morali (Multani et al., 2019).

Nella malattia di Alzheimer la cognizione sociale ha ricevuto meno attenzione, ma vi è una crescente evidenza che tali pazienti mostrano una ToM compromessa così come una ridotta capacità di riconoscere le emozioni (Multani et al., 2019). In particolare, la ToM ha un ruolo centrale nella diagnosi di bvFTD: infatti, vari studi dimostrano che i pazienti affetti da bvFTD presentano gravi carenze nei compiti di ToM (De Lucena et al., 2020). Sono presenti compromissioni significativamente più elevate e dominio-specifiche della ToM (e del riconoscimento delle emozioni) nella bvFTD rispetto ai soggetti di controllo e alla malattia di Alzheimer o ad altre patologie cliniche (Christidi et al., 2018), questo perché la regione della corteccia prefrontale mediale, importante per la modulazione del comportamento, è compromessa nella bvFTD.

### 2.5.1 – ToM ed emozioni nella demenza frontotemporale

Le alterazioni nel processo cognitivo sociale possono anche trasferirsi ad ambiti morali nei pazienti con bvFTD, che possono mostrare giudizi morali compromessi e manifestare una ridotta capacità di riconoscere le emozioni, l'empatia e la capacità di rilevare l'ironia (Christidi et al., 2018).

Il riconoscimento delle emozioni risulta compromesso nei soggetti con bvFTD, mentre è intatto nei pazienti con AD; i pazienti con bvFTD mostrano anche un'anomala soppressione delle emozioni, generazione di emozioni ed esperienze di autocoscienza emotiva (Christidi et al., 2018).

I soggetti con bvFTD possono presentare disturbi nei processi cognitivi sociali più riflessivi, tra cui una ridotta teoria delle capacità mentali, deficit di mentalizzazione, diminuiti sentimenti prosociali e ridotti comportamenti cooperativi a lungo termine (Christidi et al., 2018).

In uno studio di Rascovsky et al. del 2011 si andavano ad identificare i parametri neuropsicologici e comportamentali che meglio discriminano tra bvFTD e i controlli sani (Schroeter et al., 2018). In questo studio, 86 pazienti diagnosticati con una possibile o probabile bvFTD venivano confrontati con 43 controlli sani di uguale età. Il rendimento neuropsicologico è stato valutato con il test 'Reading the Mind in the Eyes Test' (RMET), con il compito di Stroop, con il Trail Making Test (TMT), con Hamasch-Five-Point Test (H5PT) e con compiti di fluenza verbale, semantica e fonemica (Schroeter et al., 2018). Invece, la prestazione comportamentale è stata valutata con la Apathy Evaluation Scale (AES, che quantifica l'apatia), la Bayes Activity of Daily Living Scale (BADL, che valuta le difficoltà nelle attività di vita quotidiana) e la Frontal Systems Behavioral Scale (Schroeter et al., 2018). E' emerso che i pazienti con bvFTD hanno risultati significativamente peggiori in tutti i test

neuropsicologici, rispetto ai controlli sani (Schroeter et al., 2018). Il potere discriminatorio di ogni test è stato studiato attraverso le curve, analizzando l'area sotto la curva. Si è notato che il potere discriminatorio era maggiore nei questionari comportamentali, nei compiti di fluency verbale e nel RMET, mentre era inferiore nei test sulle funzioni esecutive (compito di Stroop, TMT e H5PT) (Schroeter et al., 2018). Dal momento che i compiti di fluidità dipendono dalle funzioni cognitive e non solo da quelle esecutive, i risultati mostrano che il RMET discrimina meglio tra bvFTD e soggetti di controllo rispetto ad altri test esecutivi (Schroeter et al., 2018), sottolineando così la rilevanza delle anomalie della cognizione sociale nella diagnosi di bvFTD (Christidi et al., 2018). I test di funzione esecutiva, come il compito di Stroop e il Trail Making Test, hanno dimostrato di essere meno specifici per la patologia rispetto ai test di cognizione sociale, come il RMET, per la diagnosi differenziale tra diverse forme di demenza (Christidi et al., 2018).

Per quanto riguarda le varianti linguistiche della demenza frontotemporale, la svPPA e la nfvPPA, alcune prove suggeriscono anche cambiamenti in diversi processi cognitivi sociali, deficit nel riconoscimento facciale ed emotivo e nei processi di ToM, in entrambe le varianti (Christidi et al., 2018).

E' stato dimostrato che la maggior parte delle alterazioni comportamentali possono riguardare un'alterazione del funzionamento di tre reti neurali nella FTL, tra cui la rete di salienza, la rete di attenzione dorsale e la rete in modalità predefinita (Christidi et al., 2018). La rete di salienza (SLN) è composta da insula, amigdala, cingolo anteriore e striato, si attiva in soggetti sani durante compiti che richiedono selezione attenzionale, cambio di compito e autoregolazione del comportamento, e risulta compromessa nella demenza frontotemporale come conseguenza dell'atrofia sugli snodi principali della SLN (Christidi et al., 2018). L'insula è connessa con la porzione anteriore che si connette con l'OFC laterale, mentre la porzione posteriore si connette con la corteccia temporale superiore; nella bvFTD sono

interessate sia l'area ventrale (frontoinsulare) che quella dorsale dell'insula anteriore. Inoltre, è stato dimostrato che la degenerazione di queste aree connesse è correlata alla compromissione del riconoscimento e dell'elaborazione delle emozioni, della cognizione sociale e dell'interocezione nella bvFTD (Christidi et al., 2018).

Inoltre, nella FTLN, si verifica un aumento anomalo della connettività in altre reti, tra cui la rete di attenzione dorsale e la rete di default (DMN) e l'alterazione delle connessioni è alla base della degenerazione delle funzioni esecutive, dell'attenzione e dell'apatia (Christidi et al., 2018).

Le alterazioni cliniche nella FTLN sono state associate alla disconnessione funzionale frontolimbica che porta a un'iperconnettività compensatoria nelle aree prefrontali in risposta all'assenza di feedback affettivo durante la pianificazione e l'esecuzione del comportamento.

Di recente, un modello integrativo ha suggerito che il funzionamento di una rete (la rete del contesto sociale - SCN), composta da aree fronto-temporo-insulari, spiegherebbe le alterazioni sociocognitive, esecutive e comportamentali nella FTLN (Christidi et al., 2018).

Riguardo le varianti linguistiche, i disturbi del riconoscimento del volto e delle emozioni nel nvPPA correlano con l'atrofia del giro fusiforme posteriore bilaterale, della corteccia insulare bilaterale e del lobo temporale anteriore (Christidi et al., 2018). Al contrario, i deficit di riconoscimento delle emozioni nella svPPA sono stati associati all'atrofia delle strutture temporali sinistre e dell'amigdala. Infine, i deficit di ToM nel nvPPA sono stati associati alla degenerazione del polo temporale e della corteccia insulare, mentre nella svPPA è presente atrofia nel lobo temporale sinistro e nella corteccia frontale mediale (Christidi et al., 2018).

I fattori cognitivi sociali sono considerati l'obiettivo attuale per valutare comportamenti complessi nella FTLN; in particolare, una profonda comprensione dei processi neurocognitivi sembra essere il modo più efficace per creare nuove prospettive per la diagnosi e nuovi obiettivi di intervento nella FTLN (Christidi et al., 2018).

### 2.5.2 – ToM ed emozioni nella malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer è caratterizzata da una perdita di memoria episodica precoce e progressiva. La neurodegenerazione colpisce inizialmente l'ippocampo, le corteccie entorinale e del cingolo posteriore e, successivamente, l'intera corteccia temporale, parietale e frontale (Christidi et al., 2018).

Nel corso della malattia possono verificarsi disfunzioni della cognizione sociale, soprattutto negli stadi medio-gravi; al contrario, nelle fasi iniziali della malattia non vi è ancora una disfunzione sociale (Christidi et al., 2018). In particolare, sebbene meno comuni rispetto alla bvFTD, i pazienti con AD possono mostrare un comportamento sociale compromesso, disturbi della ToM, perdita di empatia, deficit nel riconoscimento delle emozioni facciali e consapevolezza di sé imprecisa e, sebbene non comuni come primi sintomi, tra le alterazioni del comportamento sociale, disinibizione, disagio sociale e apatia sono stati segnalati, rispettivamente, nel 6,9%, 5% e 2% dei casi (Christidi et al., 2018). L'AD è una malattia prevalentemente limbico-paralimbica.

Uno degli strumenti per la valutazione sociale e comportamentale nella demenza AD è il Neuropsychiatric Inventory (NPI) che viene utilizzato in combinazione con la scala Clinical Dementia Rating (CDR), una scala di gravità della malattia, che va da 0 (nessun danno) a 2 (grave danno) (Christidi et al., 2018). Alcune dimensioni dell'NPI, come l'apatia e la disinibizione, correlano con il punteggio CDR. È stato dimostrato che l'apatia è il sintomo più diffuso in tutti i gruppi CDR con frequenze superiori al 50% nei pazienti con AD (Christidi et al., 2018). I pazienti con AD mostrano un profilo comportamentale più lieve rispetto a pazienti con bvFTD, manifestano elevate disfunzioni mnemoniche, anomalie disesecutive e un modello di atrofia centrato sulle regioni temporo-parietali (Christidi et al., 2018).

Le disfunzioni nel riconoscimento delle emozioni altrui sono segnalate nell'AD e nella sua fase prodromica (MCI) e, attraverso vari studi, è emerso un riconoscimento complessivo sia compromesso che intatto (Christidi et al., 2018). In uno studio di Lavenu et al. 1999, dove sono stati utilizzati filmati invece di fotografie, è risultato che il riconoscimento delle emozioni era indistinguibile confrontando il gruppo AD con controlli sani (Lavenu et al. 1999). Inoltre, le concomitanti difficoltà visive e visuospatiali di base e complesse nell'AD possono avere un impatto negativo sul riconoscimento facciale (Lavenu et al. 1999).

La compromissione della ToM è stata evidenziata nell'AD anche se non in modo uniforme (Yildirim et al., 2020) e può verificarsi precocemente anche nello stadio prodromico di malattia (Valera-Bermejo et al., 2021); in particolare, la compromissione affettiva della ToM potrebbe essere una manifestazione precoce dell'AD (Yildirim et al., 2020).

Le prestazioni ToM dei soggetti con AD sono state esaminate per la prima volta da Cuerva et al. (2001) (Yildirim et al., 2020). Gli studiosi hanno dimostrato che il 65% dei pazienti con lieve demenza AD mostrava deficit cognitivi di ToM in vari domini tra cui memoria, capacità verbale e pensiero astratto (Yildirim et al., 2020). Duque et al. (2009), in contrasto con Gregory et al. (2002), hanno scoperto che le misure di ToM erano compromesse in modo simile nell'AD precoce come nella bvFTD, rispetto ai soggetti sani di controllo (Yildirim et al., 2020).

L'AD presenta deficit cognitivi sociali che sono significativamente meno gravi rispetto ad altre forme di neurodegenerazione, come la variante comportamentale della demenza frontotemporale. Pertanto, le abilità sociocognitive sono state proposte come indicatori cognitivi utili per distinguere diverse forme di demenza (Valera-Bermejo et al., 2021).

Il quadro comportamentale più popolare ipotizza che i deficit nella ToM e nella cognizione sociale nell'AD siano un sottoprodotto della disfunzione cognitiva, un deficit mediato da un declino cognitivo generale, soprattutto nel dominio esecutivo (Christidi et al., 2018; Valera-

Bermejo et al., 2021).

Per cui il deficit della cognizione sociale, inizialmente, comprometterebbe le funzioni complesse che dipendono dall'attenzione, dal ragionamento e dal processo decisionale, compromettendo così le funzioni sociali di base (ad es.: la struttura di riconoscimento delle emozioni) nelle fasi successive (Valera-Bermejo et al., 2021).

Inoltre, i substrati neurali che supportano la ToM e la cognizione sociale nell'AD rimangono poco compresi e variano a seconda delle abilità sociali cognitive o affettive. La ricerca nella popolazione generale ha identificato una rete neurale coinvolta nelle capacità di mentalizzazione, tra cui la corteccia prefrontale mediale (MPFC), la giunzione temporoparietale (TPJ), il solco temporale superiore posteriore e il precuneo (Valera-Bermejo et al., 2021).

E' emersa anche una perdita di empatia nell'AD, l'empatia cognitiva (cioè la capacità di comprendere) nel contesto di una relativa conservazione dell'empatia affettiva (cioè la capacità di condividere). Ciò dipende dalla vulnerabilità di una rete distribuita di regioni, centrata sulle cortecce fronto-insulari, la cui integrità nell'AD è importante per preservare il funzionamento sociale (Christidi et al., 2018).

I soggetti con AD possono anche presentare una scarsa autoconsapevolezza dei propri limiti funzionali. La consapevolezza di sé può essere facilmente verificata chiedendo al paziente una descrizione di se stesso, utilizzando una scala che valuta la sua competenza in diversi ambiti (attività della vita quotidiana e controllo interpersonale cognitivo/emotivo) come la Patient Competency Rating Scale, dove i pazienti con variante comportamentale di FTD sovrastimavano significativamente la loro competenza per le attività della vita quotidiana, per il funzionamento cognitivo, il funzionamento interpersonale e la regolazione di emozioni, mentre i pazienti con malattia di Alzheimer hanno sovrastimato significativamente il loro funzionamento cognitivo e la regolazione delle emozioni (Shany-Ur et al., 2014).





## Capitolo 3

### **I domini della social cognition in pazienti affetti da Alzheimer (AD) e demenza frontotemporale (FTD)**

#### 3.1 – Obiettivi

Quando si parla di cognizione sociale si fa riferimento al fatto che un qualsiasi soggetto viene considerato come un individuo attivo capace di elaborare le informazioni che provengono dall'ambiente per orientare in modo adattivo il proprio comportamento. Questo tema, che riguarda l'interazione tra processi cognitivi e fenomeni sociali, è molto studiato in letteratura in particolare nell'ambito delle malattie neurodegenerative; infatti, i fattori psicosociali hanno una grande influenza sulla salute delle persone di età avanzata.

Le malattie neurodegenerative sono caratterizzate da deficit in diversi domini cognitivi (Poletti, 2008). Data l'importanza che la recente letteratura di riferimento ha posto al tema della cognizione sociale, in questa review si va ad approfondire la presenza di deterioramento della cognizione sociale in pazienti affetti da AD e FTD rispetto a gruppi di controllo sani e si determinano i livelli di associazione delle sottocomponenti (memoria, ToM, emozioni, empatia) anche in relazione alle funzioni esecutive, nell'andare a determinare eventuali primi segnali di peggioramento della malattia.

Inoltre, questo elaborato di tesi si prefigge di revisionare le evidenze da studi che avevano l'obiettivo di verificare anche se la presenza del deterioramento a livello della social cognition nei vari pazienti possa in qualche modo generare delle conseguenze nella vita quotidiana dell'individuo e aggravare la condizione psicologica del paziente.

### 3.2 – Materiali e metodi

Nel capitolo verranno analizzati nove studi significativi che forniscono una base solida per la presente ricerca. Questi articoli, attentamente selezionati, offrono approfondimenti unici e metodi innovativi nelle aree di neurologia e neuropsicologia, con un focus particolare sulla demenza frontotemporale e sulla malattia di Alzheimer.

La presente revisione è stata condotta attraverso il database elettronico PubMed, in cui sono stati selezionati gli articoli tra l'anno 2016 e il 2022. Sono stati presi in esame soltanto gli elaborati in lingua inglese che riguardassero una precisa diagnosi (di AD e FTD), andando ad escludere gli articoli pubblicati prima del 2016, per far riferimento solo ad articoli più recenti e poiché alcuni studi passati sono stati recentemente aggiornati, e gli articoli che prendessero in considerazione ulteriori patologie neurodegenerative. Inoltre, sono stati scelti degli articoli che contenessero informazioni sul tipo di diagnosi e sulla valutazione neuropsicologica e cognitiva.

Ogni studio selezionato contribuisce con prospettive differenti e dati cruciali, permettendo di costruire un'analisi complessiva più robusta e ben fondata. La loro esplorazione permetterà di comprendere meglio i metodi e i materiali utilizzati e di integrarli efficacemente nell'analisi del lavoro. Questi studi condividono un approccio metodologico rigoroso nella selezione dei partecipanti, basato su criteri di inclusione ed esclusione dettagliati e mirati, che sono fondamentali per assicurare la validità e l'affidabilità dei risultati. La selezione attenta dei partecipanti non solo aumenta la validità degli studi, ma fornisce anche delle basi solide per avanzamenti significativi nella comprensione e nel trattamento delle condizioni neurologiche e psichiatriche. L'approccio utilizzato consente ai ricercatori di ridurre le variabili confondenti e di garantire che i campioni di studio siano rappresentativi delle popolazioni di interesse.

I materiali e gli strumenti presi in analisi nei vari articoli scientifici sono stati: l'utilizzo di tecniche di imaging a risonanza magnetica funzionale in stato di riposo per la conferma della diagnosi di demenza, per approfondire il legame tra funzioni cognitive e strutture cerebrali implicate, spesso combinate con valutazioni neuropsicologiche e per esaminare l'attività cerebrale durante la visualizzazione di espressioni facciali emotive; l'uso di l'fMRI task-based per indagare la correlazione tra la performance di riconoscimento emotivo comportamentale e l'attivazione cerebrale; l'indice di reattività interpersonale (IRI), in combinazione con i substrati neurali, per studiare gli aspetti cognitivi e affettivi dell'empatia; test neuropsicologici e studi comportamentali per rilevare correlazioni tra ToM e riconoscimento di emozioni.

Sono stati ottenuti diversi risultati distinti per diagnosi di demenza; in particolare, per la diagnosi di malattia di Alzheimer sono stati tratti risultati da cinque articoli scientifici, mentre per la diagnosi di demenza frontotemporale sono stati estratti risultati da sei articoli scientifici.

Le parole chiave che sono state utilizzate per la revisione sono state: malattia di Alzheimer, demenza frontotemporale, cognizione sociale, teoria della mente, ToM affettiva e cognitiva, funzioni esecutive, riconoscimento e attribuzione delle espressioni facciali, functional MRI, emozioni.

### 3.2.1 – Criteri di inclusione ed esclusione

I criteri di inclusione allo studio sono stati i seguenti:

- a) pazienti con diagnosi clinica di una delle sindromi di demenza frontotemporale secondo criteri di consenso specifici;

- b) diagnosi clinica di malattia di Alzheimer e chiara evidenza nelle fasi iniziali secondo criteri di consenso specifici;
- c) pazienti sottoposti ad un esame neurologico completo e ad una valutazione neuropsicologica.

Sono stati, invece, esclusi gli studi e i pazienti con le seguenti caratteristiche:

- a) presenza di altre condizioni patologiche, neurologiche o psichiatriche gravi che potevano aumentare la variabilità indesiderata negli esiti dello studio;
- b) presenza di disturbi cardiaci non compatibili con la misurazione della frequenza cardiaca durante la fMRI, condizioni gastroenterologiche significative e disturbi metabolici;
- c) presenza di deficit visivi, disturbi del movimento che avrebbero potuto introdurre bias e limitare la partecipazione allo studio;
- d) presenza di disabilità maggiori che influenzassero le attività quotidiane.

Soltanto nove articoli hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Gli studi esclusi, invece, avrebbero potuto influenzare i risultati dello studio, o una storia di condizioni che potevano andare a confondere l'interpretazione dei dati. Gli articoli esclusi sono stati ritenuti non rilevanti sulla base di titolo, abstract e disegno sperimentale e sulla lettura del testo integrale considerati poi non pertinenti ai fini della presente revisione.

### 3.2.2 – Campione e partecipanti

Sono stati presi in esame dei campioni di riferimento, rappresentanti l'intera popolazione,

dalla quale sono state tratte informazioni su certe caratteristiche della popolazione stessa.

Per la diagnosi di malattia di Alzheimer (AD) sono stati rilevati cinque articoli:

- la ricerca di Reul et al. del 2017 ha coinvolto 69 partecipanti di cui 43 pazienti con diagnosi di AD. I soggetti sono stati reclutati dalla clinica della memoria del Dipartimento di Neurologia dell'Università di Münster, in Germania, tra agosto 2011 e settembre 2014 e hanno subito un'ampia valutazione neuropsicologica (Reul et al., 2017);
- la ricerca di Valera-Bermejo et al. del 2022 ha incluso 53 pazienti con declino cognitivo (27 maschi rappresentanti il 51% e 26 femmine rappresentanti il 49%) reclutati come parte del progetto EU-funded Virtual Physiological Human—Dementia Research Enabled by IT, coordinato dal Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Sheffield nel Regno Unito. Di questi, 24 pazienti avevano una diagnosi clinica di Alzheimer lieve secondo i criteri del National Institute of Aging, mentre 29 pazienti avevano una diagnosi di compromissione cognitiva lieve dovuta alla malattia di Alzheimer (Valera-Bermejo et al., 2022). I partecipanti sono stati sottoposti a valutazioni neuropsicologiche e neuroimaging strutturali per confermare le diagnosi e presentavano un punteggio MMSE di  $M = 23.68$ ,  $DS = 3.77$ . Inoltre, era essenziale che i pazienti avessero un informatore affidabile per la partecipazione allo studio, con uno screening breve dello stato neurologico dei caregiver per garantire affidabilità nelle informazioni fornite (Valera-Bermejo et al., 2022);
- l'indagine di Valera-Bermejo et al. del 2021 ha incluso 46 pazienti reclutati da un ambulatorio di memoria e da servizi neuropsicologici. Di questi, 37 partecipanti soddisfacevano i criteri clinici per una diagnosi di compromissione cognitiva lieve (MCI) e mostravano un punteggio MMSE tra 24-30, mentre 9 pazienti presentavano

malattia di Alzheimer in fase lieve e mostravano un punteggio MMSE tra 21-23, seguendo i criteri del National Institute on Aging (Valera-Bermejo et al., 2021). Era presente anche un gruppo di controllo composto da 34 individui sani (16 maschi e 18 femmine) appaiati per caratteristiche demografiche, che hanno fornito un confronto per i profili neuropsicologici e di neuroimaging dei pazienti;

- lo studio di Dermody et al. del 2016 presenta un campione omogeneo di 71 partecipanti in cui sono inclusi 25 pazienti con diagnosi di AD. E' presente un gruppo di controllo composto da 22 individui abbinati per età ed istruzione, utili per un confronto delle prestazioni dei pazienti. I pazienti con AD presentavano perdita di memoria episodica e una personalità preservata (Dermody et al., 2016);
- la ricerca di Chainay & Gaubert del 2020 ha reclutato 28 pazienti (17 donne e 11 uomini) con AD lieve dall'ospedale di Charpennes, Villeurbanne e dal day hospital di Montélimar in Francia, di età pari o superiore a 60 anni, entro un anno dalla diagnosi, e 33 soggetti anziani sani abbinati per età ai pazienti (22 donne e 11 uomini). I pazienti erano stati sottoposti ad una valutazione neurologica, neuropsicologica e ad imaging cerebrale morfologico. Inoltre, presentavano punteggi alla scala MMSE superiori a 20 per la diagnosi di malattia di Alzheimer in fase lieve (Chainay & Gaubert, 2020).

Per la diagnosi di demenza frontotemporale (FTD) sono stati rilevati sei articoli:

- la ricerca di Marshall et al. del 2019 ha coinvolto 60 partecipanti, comprendendo 38 pazienti con diverse forme di demenza frontotemporale (FTD) e 22 individui sani di età corrispondente. I 38 pazienti includevano 17 con variante comportamentale di FTD (bvFTD) (13 maschi, 4 femmine; M = 64.8 anni, DS = 6.8), 12 con afasia progressiva primaria semantica (svPPA) (8 maschi, 4 femmine; M = 66.9 anni, DS = 7.0) e 9 con

afasia progressiva primaria non fluente (nfvPPA) (4 maschi, 5 femmine; M = 67.4 anni, DS = 8.1), tutti di severità da lieve a moderata (Marshall et al., 2019). Gli individui sani anziani (10 maschi, 12 femmine; M = 68.6 anni e DS = 6.8) non avevano storia di malattie neurologiche o psichiatriche e nessun partecipante presentava una significativa presenza di malattia cerebrovascolare o perdita visiva (Marshall et al., 2019). Cinque pazienti con bvFTD avevano una mutazione causale identificata (tre MAPT, uno C9orf72, uno GRN). Le caratteristiche demografiche, cliniche e neuropsicologiche dei gruppi di partecipanti sono state riassunte, indicando un'attenta selezione dei soggetti per garantire la coerenza e la validità dei risultati dello studio (Marshall et al., 2019). Inoltre è necessaria una buona compatibilità con la procedura di risonanza magnetica funzionale (fMRI), come indicato dalla descrizione delle procedure di acquisizione e analisi dei dati fMRI (Marshall et al., 2019);

- lo studio di Reul et al. del 2017 coinvolge 69 partecipanti di cui 26 con variante comportamentale di demenza frontotemporale (bvFTD). I partecipanti sono stati reclutati dalla clinica della memoria del Dipartimento di Neurologia dell'Università di Münster, in Germania, tra agosto 2011 e settembre 2014 e hanno subito un'ampia valutazione neuropsicologica (Reul et al., 2017);
- lo studio di Kumfor et al. del 2018 comprende 31 pazienti affetti da demenza frontotemporale, di cui 19 con variante comportamentale e 12 con demenza semantica. Tutti gli individui sono stati reclutati da una clinica di ricerca sulla demenza ad esordio giovanile a Sydney, in Australia. Le diagnosi sono state determinate da un team multidisciplinare professionale secondo criteri di consenso (Kumfor et al., 2018). Inoltre, sono stati inclusi 20 controlli sani, abbinati per età e istruzione (Kumfor et al., 2018). Il campione è stato selezionato in base a criteri di inclusione ed esclusione dettagliati e attentamente definiti, mirati a garantire che i soggetti coinvolti fossero

rappresentativi delle condizioni di interesse e allo stesso tempo limitare le variabili confondenti (Kumfor et al., 2018). L'analisi dei criteri di inclusione ed esclusione rivela non solo la popolazione target dello studio e le condizioni specifiche sotto indagine, ma fornisce anche intuizioni sulle precauzioni prese dai ricercatori per garantire la validità e l'affidabilità dei loro risultati (Kumfor et al., 2018);

- la ricerca di Van den Stock et al., 2020 include pazienti affetti da bvFTD, che rappresentano una sfida notevole per la ricerca con fMRI a causa della disinibizione comportamentale e della limitata motivazione, tipiche di questa condizione (Van den Stock et al., 2020);
- l'indagine di Dermody et al. del 2016 presenta un campione omogeneo di 71 partecipanti in cui sono inclusi 24 pazienti con diagnosi di bvFTD confrontati con un gruppo di controllo composto da 22 individui abbinati per età e istruzione, utili per un confronto delle prestazioni dei pazienti. I pazienti erano caratterizzati da declino di competenze socio emotive (disinibizione, apatia), disfunzione esecutiva e declino funzionale (Dermody et al., 2016);
- lo studio di Bertoux et al. del 2016 ha preso in considerazione 46 pazienti con diagnosi bvFTD che sono stati selezionati dal database del Memory and Alzheimer Institute presso l'ospedale Pitié-Salpêtrière (dal 2007 al 2012) e, per aumentare l'affidabilità clinica della diagnosi, gli individui sono stati seguiti per almeno 24 mesi in un centro esperto per la demenza. Presentavano un punteggio medio al MMSE di 24.5 ( $\pm 3.7$ ) e medio alla Mattis Dementia Rating Scale (DRS) di 126.4 ( $\pm 11.7$ ) (Bertoux et al., 2016).



### 3.3 – Risultati

I risultati di questa revisione sono stati distinti in base alla diagnosi di demenza dei soggetti partecipanti agli studi.

Per i pazienti con malattia di Alzheimer sono stati rilevati cinque articoli.

Reul et al. 2017 hanno studiato i profili cognitivi di pazienti diagnosticati con malattia di Alzheimer (AD) con lo scopo di testare l'efficacia degli attuali metodi diagnostici, ovvero esaminare l'uso di valutazioni neuropsicologiche standard nel rilevare l'AD nelle fasi iniziali della malattia (Reul et al., 2017). Si analizzano domini neuropsicologici standard come memoria, linguaggio, abilità visuospatiali, funzioni esecutive, funzione prassica e cognizione sociale (Reul et al., 2017). Gli stadi lievi della malattia venivano confermati solo quando i soggetti mostravano un punteggio al test di valutazione delle funzioni cognitive Mini-Mental State Examination (MMSE)  $>20$ . (Reul et al., 2017). L'analisi di inclusione richiedeva la conferma della diagnosi attraverso l'imaging cerebrale con risonanza magnetica (MRI) a 3.0 Tesla e i profili dei biomarcatori CSF. Questi rigorosi criteri di selezione hanno assicurato che lo studio includesse solo i pazienti con una chiara evidenza di AD nelle fasi iniziali, basandosi su un solido supporto diagnostico che includeva la progressione clinica documentata durante il follow-up, escludendo coloro con avanzamento significativo della malattia e altre patologie (Reul et al., 2017). I risultati mostrano una sovrapposizione significativa di deficit cognitivi in pazienti con AD nelle fasi iniziali (rispetto a pazienti con diagnosi di variante comportamentale della demenza frontotemporale), anche se il contributo della valutazione neuropsicologica standard è limitato per definire la diagnosi, andando a mettere in discussione i criteri diagnostici neuropsicologici correnti (Reul et al., 2017). Indipendentemente dalla diagnosi, una percentuale significativa di pazienti presentava un importante deterioramento in una vasta gamma di domini cognitivi rispetto ai dati normativi per età. Il 53-95% di pazienti

con AD hanno mostrato compromissioni significative nei domini di memoria verbale e visiva; il compito di copia delle figure era compromesso nel 37% in soggetti con AD (Reul et al., 2017). I sottodomini delle funzioni esecutive, di fluenza semantica, fluidità fonemica, digit span all'indietro, riconoscimento facciale delle emozioni non hanno mostrato differenze statistiche di gruppo tra AD e bvFTD (Reul et al., 2017). Per la velocità di spostamento e di elaborazione del set, nel 61-70% dei pazienti con AD vi era compromissione. Nel dominio della prassia, è stata riscontrata una compromissione per i pazienti AD (55-84%) (Reul et al., 2017). Invece per il dominio della cognizione sociale, il 46% dei pazienti con AD mostra compromissioni delle capacità di riconoscimento delle emozioni facciali. Inoltre, hanno prestazioni maggiori nell'estensione verbale, apprendimento verbale, richiamo visivo, denominazione degli oggetti, pantomima dell'uso degli oggetti e imitazione (Reul et al., 2017). I sottodomini di richiamo verbale, copia di figure, imitazione delle posture del viso e l'imitazione dei gesti degli arti mostravano risultati significativi ( $p = 0,028$ ) con maggior compromissione in AD del 90% (Figura 1 - *Performance del test individuale di pazienti con demenza*) (Reul et al., 2017). Questi risultati sono efficaci per una buona diagnosi differenziale tra bvFTD e AD. I pazienti con AD erano relativamente più compromessi nei sottodomini del richiamo verbale, del riconoscimento verbale, della copia di figure e, sorprendentemente, nei sottodomini esecutivi di cambio di set e velocità di elaborazione. Una combinazione di test per il richiamo verbale, l'imitazione delle posture di arti e faccia, e la copia di figure ha mostrato il maggiore potere discriminatorio (Reul et al., 2017).

Valera-Bermejo et al., 2022 hanno studiato come le alterazioni nell'interazione tra reti funzionali cerebrali su larga scala influenzino la presenza di anosognosia multi-dominio nelle fasi iniziali della malattia di Alzheimer (Valera-Bermejo et al., 2022). Gli autori si sono concentrati sull'incapacità dei pazienti di riconoscere il declino delle proprie funzioni

cognitive, un sintomo prevalente nella malattia di Alzheimer (AD). L'obiettivo era esplorare le alterazioni della connettività funzionale in relazione all'anosognosia in diverse aree cognitive nei pazienti con Alzheimer in fase iniziale (Valera-Bermejo et al., 2022). Utilizzando tecniche di imaging a risonanza magnetica funzionale in stato di riposo, il team di ricerca ha esplorato le connessioni neurali in pazienti con AD in fase precoce, esaminando come queste connessioni si relazionano con vari livelli di anosognosia, ossia la mancanza di consapevolezza dei propri deficit cognitivi (Valera-Bermejo et al., 2022). Erano inclusi i pazienti con una chiara evidenza di AD nelle fasi iniziali, basandosi su un solido supporto diagnostico che includeva la progressione clinica documentata durante il follow-up (Valera-Bermejo et al., 2022). L'analisi si è concentrata sul chiarire i sottostanti specifici di regione dell'anosognosia multi-dominio, evidenziando come l'anosognosia per deficit di memoria fosse associata a una minore connettività fronto-temporale e a una maggiore connettività parieto-temporale (Valera-Bermejo et al., 2022). L'anosognosia per deficit non mnemonici era correlata con una maggiore connettività tra la default mode network o condizione di default (DMN) e il cervelletto, tra le regioni prefrontali mediali sinistre e la corteccia prefrontale controlaterale, e tra la regione ippocampale sinistra e l'insula sinistra; una minore connettività era osservata tra la corteccia prefrontale destra e la regione del giro linguale destro. Infine, i punteggi totali di anosognosia erano associati ad alterazioni su larga scala nei network, indicando una ridotta espressione della rete frontoparietale (FPN) sinistra nel cingolo posteriore sinistro, una ridotta espressione della FPN destra nel giro linguale inferiore sinistro e nella corteccia occipitale inferiore adiacente, e un'incrementata espressione della FPN destra nel cingolo anteriore destro (Valera-Bermejo et al., 2022). Le analisi basate su regioni di interesse hanno rivelato differenze significative solo nel modello di connettività associato alla regione del giro ippocampale sinistro, mostrando una minore intercomunicazione con la corteccia prefrontale destra, ma una maggiore connettività con il nucleo caudato sinistro

(Valera-Bermejo et al., 2022). Questi risultati supportano l'ipotesi che le alterazioni nella connettività funzionale delle regioni del lobo frontale, coinvolte nei meccanismi esecutivi, rappresentino i correlati neurali dell'anosognosia specifica per dominio nelle fasi iniziali dell'AD. La maggiore connettività con strutture sottocorticali sembra contribuire ai cambiamenti nella dinamica di interazione dei network e favorire la presenza di anosognosia (Valera-Bermejo et al., 2022). L'indagine apre nuovi orizzonti nella comprensione della malattia di Alzheimer, in particolare riguardo all'anosognosia. Mediante l'uso della risonanza magnetica funzionale in stato di riposo (rs-fMRI), lo studio ha esplorato le alterazioni funzionali all'interno di reti cerebrali di grande scala in 53 individui nelle prime fasi dell'AD. I risultati mettono in luce come l'anosognosia, in particolare per i deficit di memoria e non mnemonici, sia associata a specifiche modifiche nella connettività di alcune aree cerebrali (Valera-Bermejo et al., 2022). Interessante è anche la constatazione che i punteggi totali di anosognosia sono associati a modificazioni generalizzate nei network cerebrali, evidenziando un'alterata espressione delle Frontoparietal Networks (FPN) sinistra e destra in specifiche regioni cerebrali. Queste alterazioni potrebbero riflettere una disfunzione globale nella capacità di auto-monitoraggio e nella consapevolezza di sé, sottolineando l'importanza delle reti FPN nella regolazione delle funzioni cognitive superiori (Valera-Bermejo et al., 2022). Il contributo delle strutture sottocorticali all'anosognosia emerge chiaramente da questo studio, evidenziando come alterazioni nella connettività funzionale di regioni come il nucleo caudato possano influenzare la percezione di sé e la consapevolezza del declino cognitivo.

Valera-Bermejo et al. del 2021 hanno studiato la relazione tra le reti funzionali cerebrali su larga scala, la cognizione sociale e le prestazioni a test di Theory of Mind (ToM) nelle fasi prodromiche e lievi della malattia di Alzheimer (AD). Lo studio esamina come la cognizione sociale e le capacità di ToM siano associate a profili neuropsicologici specifici e a strutture

cerebrali in pazienti con compromissione cognitiva lieve dovuta a malattia di Alzheimer lieve (Valera-Bermejo et al., 2021). Utilizza tecniche di neuroimaging, come la risonanza magnetica, per analizzare queste correlazioni, offrendo una visione approfondita del legame tra funzioni cognitive e strutture cerebrali nella malattia di Alzheimer nelle sue fasi iniziali (Valera-Bermejo et al., 2021). Questo studio mira a esplorare le associazioni neuropsicologiche, strutturali e di connettività funzionale della cognizione sociale e delle abilità di Teoria della Mente nelle fasi iniziali di AD (Valera-Bermejo et al., 2021). L'indagine si concentra su come la cognizione sociale, che comprende la capacità di riconoscere e attribuire stati intenzionali ed emotivi ad altri (ToM), sia compromessa in pazienti con AD (Valera-Bermejo et al., 2021). Utilizzando valutazioni di cognizione sociale, che includono il riconoscimento delle emozioni e test ToM cognitivi ed affettivi, insieme a modelli lineari per testare l'associazione tra punteggi di cognizione sociale, misure neuropsicologiche, mappe di materia grigia e attività di reti funzionali su larga scala, lo studio evidenzia la correlazione tra le capacità cognitive esecutive e i punteggi di cognizione sociale nel profilo cognitivo (Valera-Bermejo et al., 2021). È stata riscontrata una relazione significativa tra il volume di materia grigia nelle aree del cingolo anteriore, area orbito frontale e giunzione temporo-parietale, temporale superiore e cerebellare e ToM. Inoltre, i punteggi di cognizione sociale sono associati a una minore connettività della rete di default con la corteccia prefrontale e maggiori connettività inter-reti nella giunzione temporo-parietale destra e nell'insula, mentre la rete di salienza ha mostrato minore connettività inter-reti con la giunzione temporo-parietale sinistra e l'insula, suggerendo che le alterazioni delle reti esecutive-attenzionali possano supportare il declino socio-cognitivo associato alla rete di default attraverso il reclutamento di meccanismi esecutivi frontali (Valera-Bermejo et al., 2021). Gli autori elaborano i risultati ottenuti dal loro studio riguardante i meccanismi neurali sottostanti la cognizione sociale e la Teoria della Mente (ToM) nelle fasi prodromiche e lievi

della malattia di Alzheimer. La discussione mette in luce come le capacità di cognizione sociale, quali il riconoscimento e l'attribuzione di intenzioni e stati emotivi ad altri, siano influenzate dalla malattia. Viene esplorata l'associazione tra le abilità di cognizione sociale e i profili neuropsicologici, insieme all'influenza della struttura e funzione cerebrale su tali capacità (Valera-Bermejo et al., 2021).

Dermody et al. del 2016 si sono focalizzati sulla perdita di empatia, dove nella malattia di Alzheimer (AD) il funzionamento interpersonale risulta essere relativamente intatto. L'obiettivo dello studio era quello di esplorare la capacità di empatia e quelli che sono gli aspetti cognitivi rispetto a quelli affettivi in relazione ai substrati neurali che sottostanno alla perdita di empatia nei pazienti con AD (Dermody et al., 2016). In particolare, ci si concentra sullo studio degli aspetti cognitivi e di quelli affettivi dell'empatia, usando un indice di reattività interpersonale (IRI), in combinazione con i substrati neurali che sono importanti nella comprensione del cervello sociale e che sono divergenti nel gruppo di pazienti esaminati (Dermody et al., 2016). Tale ricerca mira a fornire una comprensione più profonda delle due componenti dell'empatia in relazione alla malattia di Alzheimer (Dermody et al., 2016). I pazienti con AD presentavano perdita di memoria episodica e una personalità preservata. Andando a misurare il cambiamento nelle capacità funzionali è emerso che la presenza di un deterioramento funzionale era minore nei pazienti con AD rispetto al gruppo di pazienti con variante comportamentale della demenza frontotemporale (Dermody et al., 2016). L'analisi dei test neuropsicologici riguardo il livello generale del funzionamento cognitivo, attraverso la batteria ACE-R in cui sono comprese le misure di attenzione e memoria di lavoro, memoria episodica, linguaggio, fluidità verbale, inibizione della risposta, flessibilità mentale e velocità psicomotoria, ha fatto emergere un effetto significativo per quanto riguarda la diagnosi di demenza rispetto al gruppo di controllo sano; in particolare sono stati rilevati risultati

significativamente inferiori nei gruppi di pazienti AD e significative compromissioni nelle varie sottocomponenti (Dermody et al., 2016). Inoltre, dai riscontri ottenuti da parte dei caregiver riguardo i problemi di memoria dei pazienti, questi sono nettamente frequenti nei pazienti con AD, mentre non sono eccessivamente presenti comportamenti anomali (Dermody et al., 2016). Riguardo l'empatia sono emersi risultati significativamente peggiori nei pazienti rispetto al gruppo di controllo, indipendentemente dalla sottoscala di empatia. Per le sottoscale Perspective Taking (PT) cioè la capacità di immaginare la prospettiva altrui e la Preoccupazione empatica (EC) (che permettono di analizzare rispettivamente gli aspetti cognitivi ed emotivi dell'empatia), è risultato che i pazienti con AD sono in linea con i controlli nell'EC; inoltre, mostrano risultati nettamente maggiori in entrambe le sottoscale (Figura 2 - *IRI subscale*) (Dermody et al., 2016). E' emersa una dissociazione tra pazienti con AD e pazienti con bvFTD nel comprendere e condividere l'esperienza affettiva di altri. Ciò che si deduce è che l'empatia cognitiva risulta essere compromessa nei pazienti con AD. Inoltre, è stato osservato che il deterioramento cognitivo sociale nella malattia di Alzheimer è dovuto principalmente ad una disfunzione cognitiva globale piuttosto che alla perdita di empatia di per sé (Dermody et al., 2016).

Chainay & Gaubert del 2020 hanno studiato il deficit di ToM affettivo e cognitivo in pazienti con malattia di Alzheimer nella fase lieve, in presenza di deficit di funzioni esecutive e la capacità di riconoscere le espressioni facciali, dal momento che questa rappresenta un aspetto importante della ToM affettiva, con lo scopo di indagare la componente affettiva e cognitiva del deficit di ToM in tali pazienti. La ricerca utilizza studi comportamentali che rilevano correlazioni tra ToM e riconoscimento di emozioni e studi di imaging funzionale che dimostrano l'attivazione delle stesse regioni durante entrambi i compiti (Chainay & Gaubert, 2020). Era stato previsto che i pazienti con AD avessero delle prestazioni inferiori al gruppo

di controllo sano, dal momento che sia la ToM affettiva che quella cognitiva risultano essere deficitarie e che la compromissione fosse legata al deterioramento delle funzioni esecutive (Chainay & Gaubert, 2020). Quello che è emerso è che i pazienti con AD mostravano punteggi significativamente peggiori e presentavano difficoltà nel riconoscere emozioni quali vergogna, rabbia e dell'espressione neutra rispetto al gruppo di controllo sano, e mostrano difficoltà anche nell'inferire sorpresa e disgusto in contesti dove non era disponibile alcuna espressione facciale (Chainay & Gaubert, 2020). E' emerso che i pazienti con AD presentavano un risultato migliore nel rilevare l'espressione di gioia rispetto alle espressioni di rabbia, sorpresa e disgusto e, inoltre, l'espressione di tristezza era attribuita meglio della sorpresa (Chainay & Gaubert, 2020). Nei soggetti sani di controllo si nota che l'espressione di disgusto e gioia erano attribuite in maniera migliore rispetto a quelle di sorpresa. Nei pazienti con AD, analizzati in maniera separata, non è presente alcuna correlazione significativa tra compiti di ToM e di funzioni esecutive (Chainay & Gaubert, 2020). I pazienti con AD presentano deficit di ToM sia cognitivi che affettivi e che la compromissione nella parte affettiva risulta essere selettiva e riguarda alcune emozioni. Le prestazioni dei pazienti nel riconoscimento delle emozioni risultavano compromesse, dal momento che il soggetto mostrava difficoltà per tutte le emozioni (Chainay & Gaubert, 2020).

Per i pazienti con demenza frontotemporale sono stati rilevati sei articoli.

Marshall et al. del 2019 hanno studiato le basi neurali dell'elaborazione delle emozioni nelle demenze frontotemporali (FTD), utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI) per analizzare come i pazienti con diverse varianti di FTD reagiscano alla visione di espressioni facciali emotive dinamiche rispetto a controlli sani, e come le diverse varianti di FTD influenzano la capacità dei pazienti di elaborare le espressioni facciali emotive (Figura 6) (Marshall et al., 2019). Questo studio è fondamentale per capire meglio la demenza



frontotemporale e potrebbe offrire nuove intuizioni per lo sviluppo di biomarcatori fisiologici (Marshall et al., 2019). Inoltre, rappresenta un contributo significativo alla comprensione delle basi neurali che sottendono le alterazioni dell'elaborazione delle emozioni nelle demenze frontotemporali (FTD). Utilizza la risonanza magnetica funzionale (fMRI) per esaminare l'attività cerebrale durante la visualizzazione di espressioni facciali emotive. Inoltre, include la registrazione simultanea delle reazioni autonome, come la frequenza cardiaca e le misurazioni pupillari. Il documento è particolarmente focalizzato sui cambiamenti funzionali del cervello e sulle componenti dell'elaborazione emotiva come la decodifica sensoriale, la categorizzazione emotiva e il contagio emotivo (Marshall et al., 2019). La ricerca include pazienti con diverse sindromi riconducibili alla demenza frontotemporale e un gruppo di controllo sano. In tutti i pazienti la diagnosi sindromica era supportata da valutazioni cliniche e neuropsicologiche e da una risonanza magnetica cerebrale volumetrica T1W. I controlli presentavano punteggi alla scala MMSE di 29.8 (0.4), i bvFTD avevano punteggi di 23.7 (4.8), i svPPA di 23.8 (7.4) e i nvPPA di 16.9 (10.9) (Marshall et al., 2019). Questa ricerca ha rivelato che i pazienti con FTD mostrano una significativa compromissione nel riconoscimento delle emozioni facciali e nella reattività cardiaca e pupillare a tali stimoli (Marshall et al., 2019). In particolare, i gruppi di pazienti hanno evidenziato una ridotta attivazione in aree cerebrali chiave associate all'elaborazione delle emozioni, come la corteccia visiva primaria, l'insula anteriore e il nucleo caudato, rispetto ai controlli sani (Marshall et al., 2019). Inoltre, lo studio ha identificato pattern specifici di attivazione cerebrale correlati al riconoscimento delle emozioni e alla reattività autonoma tra le diverse varianti di FTD. Ad esempio, il gruppo con variante comportamentale (bvFTD) ha mostrato attivazioni specifiche nell'insula anteriore e nel nucleo caudato, suggerendo un particolare coinvolgimento di queste aree nell'elaborazione deficitaria delle emozioni in questa variante di FTD (Marshall et al., 2019). Analogamente, i gruppi con afasia progressiva

primaria semantica (svPPA) e non fluente (nfvPPA) hanno mostrato profili unici di coinvolgimento autonomico e attivazione cerebrale, indicando meccanismi sottostanti diversi nella modulazione delle risposte emotive (Marshall et al., 2019). I risultati hanno evidenziato deficit significativi nel riconoscimento delle emozioni (Figura 3 - *Tabella riassuntiva delle medie*) e nella reattività autonoma nei pazienti con FTD, offrendo intuizioni preziose sulle alterazioni funzionali del cervello associate a queste condizioni (Marshall et al., 2019).

Reul et al. del 2017 hanno indagato la capacità e l'efficacia della valutazione neuropsicologica standard con lo scopo di testare la demenza frontotemporale variante comportamentale (bvFTD) alla presentazione clinica iniziale. Utilizzando un approccio retrospettivo, lo studio esamina e confronta i profili cognitivi di pazienti diagnosticati in seguito con bvFTD. Analizza domini neuropsicologici standard come memoria, linguaggio, abilità visuospatiali, funzioni esecutive, funzione prassica e cognizione sociale (Reul et al., 2017). Lo studio mira a identificare i profili cognitivi distintivi dei pazienti con bvFTD e a valutare l'efficacia degli attuali metodi diagnostici (Reul et al., 2017). Riguardo i pazienti con sospetta bvFTD, gli stadi lievi della malattia venivano stimati e confermati solo quando i soggetti mostravano punteggi ad un questionario utile alla diagnosi della demenza, il Frontal Behavioural Inventory (FBI) <30 (Reul et al., 2017). L'analisi di inclusione richiedeva la conferma della diagnosi attraverso l'imaging cerebrale con risonanza magnetica (MRI) a 3.0 Tesla e i profili dei biomarcatori CSF, ed era inoltre necessaria la tipica presenza di ipometabolismo frontale bilaterale rivelata tramite la tomografia a emissione di positroni (FDG-PET) in un sottogruppo di pazienti (Reul et al., 2017). Questi rigorosi criteri di selezione hanno assicurato che lo studio includesse solo i pazienti con una chiara evidenza di bvFTD nelle fasi iniziali, basandosi su un solido supporto diagnostico che includeva la progressione clinica documentata durante il follow-up, escludendo coloro con avanzamento

significativo della malattia e altre patologie (Reul et al., 2017). I risultati mostrano una sovrapposizione significativa di deficit cognitivi nei pazienti con bvFTD e con AD nelle fasi iniziali, anche se il contributo della valutazione neuropsicologica standard è limitato per definire la diagnosi, andando a mettere in discussione i criteri diagnostici neuropsicologici correnti (Reul et al., 2017). Indipendentemente dalla diagnosi, una percentuale significativa di pazienti presentava un importante deterioramento in una vasta gamma di domini cognitivi rispetto ai dati normativi per età. Il 31-50% di pazienti con bvFTD hanno mostrato compromissioni significative nei domini di memoria verbale e visiva; il compito di copia delle figure era compromesso solo nel 12% in pazienti con bvFTD (Reul et al., 2017). I sottodomini delle funzioni esecutive, di fluenza semantica, fluidità fonemica, digit span all'indietro, riconoscimento facciale delle emozioni non hanno mostrato differenze statistiche di gruppo tra bvFTD e AD (Reul et al., 2017). Per la velocità di spostamento e di elaborazione del set, il 31-46% dei pazienti con bvFTD presentava disturbi. Nel dominio della prassia, è stata riscontrata una compromissione del 52-76% nei pazienti con bvFTD (Reul et al., 2017). Invece per il dominio della cognizione sociale, il 63% dei pazienti con bvFTD mostra compromissioni delle capacità di riconoscimento delle emozioni facciali. Riguardo l'estensione verbale, l'apprendimento verbale, il richiamo visivo, denominazione degli oggetti, pantomima dell'uso degli oggetti e imitazione, i pazienti con bvFTD mostrano prestazioni leggermente inferiori (Reul et al., 2017) e il 77% dei pazienti mostrano compromissione nei sottodomini di richiamo verbale, copia di figure, imitazione delle posture del viso e l'imitazione dei gesti degli arti (Figura 4 - *Performance del test individuale di pazienti con demenza*). Una combinazione di test per il richiamo verbale, l'imitazione delle posture di arti e faccia, e la copia di figure ha mostrato il maggiore potere discriminatorio (Reul et al., 2017). Contrariamente alle linee guida cliniche attuali, le funzioni esecutive non sono particolarmente né esclusivamente compromesse nei pazienti con bvFTD quando

valutate all'interno di una batteria di test neuropsicologici standard.

Kumfor et al. del 2018 hanno esaminato come il contesto influenzi il riconoscimento delle emozioni nei sottotipi di demenza frontotemporale. La ricerca sottolinea l'importanza dell'elaborazione contestuale nel riconoscimento delle emozioni, specialmente in pazienti con demenza frontotemporale variante comportamentale e demenza semantica (Kumfor et al., 2018). Utilizza un approccio multimodale, combinando valutazioni neuropsicologiche con analisi di neuroimaging, per esaminare l'interazione tra espressioni facciali e linguaggio del corpo in diversi contesti emotivi. Questa ricerca fornisce una comprensione più profonda dei disturbi cognitivi e affettivi nelle demenze frontotemporali e delle loro basi neurali (Kumfor et al., 2018). Tutti hanno compilato il test cognitivo Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-III) come screening generico delle funzioni cognitive, ottenendo un punteggio >40/100; inoltre, sono stati eseguiti ulteriori test neuropsicologici completi per valutare la memoria di lavoro e la velocità di elaborazione, l'attenzione, il Trail Making Test, il linguaggio, la funzione visuospatiale, la fluidità verbale e il funzionamento visuospatiale (Kumfor et al., 2018). I partecipanti sono stati valutati attraverso compiti di elaborazione delle emozioni e analisi di neuroimaging per indagare le basi neurali delle loro prestazioni. Questo studio fornisce una visione approfondita delle differenze nel riconoscimento delle emozioni e dell'effetto del contesto tra i due sottotipi di demenza (Figura 5 - *Prestazioni comportamentali sui compiti di elaborazione delle emozioni*) (Kumfor et al., 2018). L'indagine ha aperto nuove prospettive sulla comprensione dell'elaborazione delle emozioni nei vari sottotipi di demenza frontotemporale (FTD), mettendo in luce il ruolo cruciale delle informazioni contestuali nel riconoscimento delle emozioni. In particolare, i pazienti con bvFTD mostravano un affidamento eccessivo sulle informazioni contestuali esterne, con prestazioni peggiori rispetto sia ai controlli sia ai pazienti con demenza semantica quando gli elementi facciali e corporei

esprimevano emozioni incongruenti (Kumfor et al., 2018). Questo suggerisce che i pazienti con bvFTD potrebbero avere difficoltà a integrare e modulare adeguatamente le informazioni contestuali, portando ad un'applicazione inappropriata di queste informazioni nella vita quotidiana, il che potrebbe spiegare alcuni dei cambiamenti comportamentali e sociali osservati in questi individui (Kumfor et al., 2018). Le analisi di neuroimaging hanno rivelato che l'influenza anormale del contesto era associata a una minore integrità del giro paraippocampale destro/amigdala e del giro precentrale sinistro, indicando che la capacità di incorporare il linguaggio del corpo contestuale dipende dall'integrità di regioni cerebrali associate sia alle associazioni contestuali che all'elaborazione dei movimenti corporei dinamici (Kumfor et al., 2018). Attraverso un approccio innovativo che considerava non solo le espressioni facciali ma anche il linguaggio del corpo emotivo come contesto, la ricerca ha evidenziato differenze fondamentali nella capacità di elaborare le emozioni tra i partecipanti con FTD e i controlli sani (Kumfor et al., 2018). Questi risultati aprono nuove vie per la riabilitazione dei deficit sociali nella demenza, sottolineando l'importanza di approcci diagnostici e terapeutici che considerino le specifiche alterazioni neurali e autonome associate a ciascuna variante di FTD. La comprensione profonda di questi meccanismi potrebbe guidare lo sviluppo di biomarcatori funzionali (Kumfor et al., 2018).

Van den Stock et al., 2020 hanno studiato le associazioni tra cervello e comportamento e le rappresentazioni neurali delle emozioni nella demenza frontotemporale, andando ad esplorare le basi neurofunzionali della percezione e del riconoscimento delle espressioni facciali in pazienti affetti da demenza frontotemporale con variante comportamentale (bvFTD). Attraverso l'analisi di un dataset indipendente, gli autori replicano e ampliano i risultati precedenti di Marshall et al. (2019), focalizzandosi su dati funzionali ottenuti mediante risonanza magnetica (fMRI) durante la visualizzazione di espressioni facciali emotive,

confrontati con stimoli visivi astratti, per indagare le basi neurofunzionali e identificare correlazioni tra le prestazioni di riconoscimento emotivo e l'attivazione cerebrale in aree critiche per la progressione e la sintomatologia della bvFTD, come il nucleo caudato sinistro e l'insula anteriore (Van den Stock et al., 2020). L'approccio metodologico sfrutta analisi di regressione multipla e tecniche di analisi di similarità rappresentazionale (RSA) per esaminare la somiglianza tra stati cerebrali evocati da stimoli emotivi, suggerendo che il nucleo caudato presenta caratteristiche dinamiche emotive. Questi risultati offrono nuove prospettive sulle basi neurali del riconoscimento delle emozioni nei pazienti con bvFTD e indicano potenziali biomarcatori funzionali per la diagnosi precoce e la valutazione dell'avanzamento della malattia (Van den Stock et al., 2020). Il pazienti con bvFTD rappresentano una sfida notevole per la ricerca con fMRI a causa della disinibizione comportamentale e della limitata motivazione, tipiche di questa condizione (Van den Stock et al., 2020). Nonostante queste difficoltà, il team di ricerca ha superato tali ostacoli e ha contribuito significativamente alla letteratura esistente utilizzando un approccio metodologico solido, che includeva la valutazione offline delle capacità di riconoscimento delle emozioni facciali e l'uso di sofisticate analisi statistiche e tecniche di neuroimaging (Van den Stock et al., 2020). La ricerca di Van den Stock et al. 2020 estende i risultati di Marshall et al. 2019, offrendo nuove intuizioni sulle basi neurali della percezione delle espressioni facciali emotive e movimenti emotivi nella bvFTD, in particolare evidenziando il ruolo del nucleo caudato, ma non dell'insula anteriore (Figura 6 - *Grafici a dispersione dell'associazione tra attivazione cerebrale e categorizzazione delle emozioni e punteggio della componente emotiva*) (Van den Stock et al., 2020). Questi risultati sono di rilevanza clinica e teorica, suggerendo che la fMRI può fornire biomarcatori funzionali preziosi per la ricerca e la pratica clinica nella bvFTD, anche in coorti neurodegenerative relativamente piccole (Van den Stock et al., 2020). L'analisi approfondita attraverso la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e l'analisi di

similarità rappresentazionale (RSA) evidenziano la specifica attivazione delle regioni del nucleo caudato e dell'insula anteriore durante la percezione di espressioni facciali emotive (Van den Stock et al., 2020). Questi risultati non solo confermano le precedenti osservazioni sulla correlazione tra la capacità di riconoscere le emozioni e l'attivazione cerebrale in queste aree critiche, ma rivelano anche nuovi dettagli sulla rappresentazione neurale delle emozioni dinamiche, particolarmente nel nucleo caudato (Van den Stock et al., 2020). Dal punto di vista clinico, l'articolo sottolinea la sfida di identificare precocemente i pazienti affetti da disordini neurodegenerativi.

Dermody et al. del 2016 si sono concentrati sullo studio degli aspetti cognitivi e di quelli affettivi dell'empatia, usando un indice di reattività interpersonale (IRI), in combinazione con i substrati neurali che sono importanti nella comprensione del cervello sociale e che sono divergenti nei pazienti esaminati, con lo scopo di fornire una comprensione più profonda delle due componenti dell'empatia in relazione alla demenza frontotemporale (Dermody et al., 2016). Gli autori si sono focalizzati sulla perdita di empatia che risulta essere una caratteristica importante nella variante comportamentale della demenza frontotemporale (bvFTD) che genera difficoltà socio-emotive nei pazienti. I pazienti con bvFTD erano caratterizzati da declino di competenze socio emotive (disinibizione, apatia), disfunzione esecutiva e declino funzionale (Dermody et al., 2016). L'obiettivo era quello di esplorare la capacità di empatia e quelli che sono gli aspetti cognitivi rispetto a quelli affettivi in relazione ai substrati neurali che sottostanno alla perdita di empatia nei pazienti con bvFTD (Dermody et al., 2016). Andando a misurare il cambiamento nelle capacità funzionali è emersa la presenza di un deterioramento funzionale nei pazienti con bvFTD (Dermody et al., 2016). L'analisi dei test neuropsicologici riguardo il livello generale del funzionamento cognitivo, attraverso la batteria ACE-R in cui sono comprese le misure di attenzione e memoria di

lavoro, memoria episodica, linguaggio, fluidità verbale, inibizione della risposta, flessibilità mentale e velocità psicomotoria, ha fatto emergere un effetto significativo per quanto riguarda la diagnosi di demenza rispetto al gruppo di controllo sano, in particolare sono stati rilevati risultati significativamente inferiori nei pazienti con bvFTD e significative compromissioni nelle varie sottocomponenti (Dermody et al., 2016). Sono emersi ulteriori deficit nel gruppo bvFTD rispetto al gruppo di controllo, in particolare nel linguaggio, nell'inibizione e nel riconoscimento delle emozioni. Inoltre, dai riscontri ottenuti da parte dei caregiver riguardo i problemi di memoria dei pazienti, questi sono meno frequenti nei pazienti con bvFTD, mentre sono presenti comportamenti anomali (Dermody et al., 2016). Riguardo l'empatia sono emersi risultati significativamente peggiori nei pazienti con diagnosi rispetto al gruppo di controllo, indipendentemente dalla sottoscala di empatia. Per le sottoscale Perspective Taking (PT) cioè la capacità di immaginare la prospettiva altrui e la Preoccupazione empatica (EC) (che permettono di analizzare rispettivamente gli aspetti cognitivi ed emotivi dell'empatia), è risultato che i pazienti con bvFTD hanno prestazioni inferiori rispetto ai controlli nell'EC (Figura 7 - *IRI subscale*); inoltre, i pazienti con bvFTD presentano risultati inferiori rispetto ai pazienti con malattia di Alzheimer (AD) in entrambe le sottoscale (Dermody et al., 2016).

Bertoux et al. del 2016 hanno analizzato la relazione esistente tra deficit di funzioni esecutive e Teoria della Mente nei pazienti con diagnosi di demenza frontotemporale variante comportamentale (bvFTD) con lo scopo di testare e capire come possano interagire tra loro. Le funzioni esecutive (EF) e la Teoria della Mente (ToM) sono due componenti distinte, però alcune componenti della ToM (in particolare l'empatia e l'intenzione) hanno qualcosa in comune con i processi esecutivi e questo è fondamentale per effettuare una diagnosi accurata in condizioni cliniche (Bertoux et al., 2016). I pazienti selezionati per lo studio sono stati sottoposti a test esecutivi quali un test di ordinamento, il Frontal Assessment Battery (FAB)



che permette di rilevare la presenza di disfunzioni esecutive a livello comportamentale e cognitivo, e la Wisconsin Card modificata (mWCST). In particolare, sono stati approfonditi cinque sottopunteggi della scala FAB: fluidità verbale, sequenze motorie, somiglianze, istruzioni contrastanti e go/no-go. Nel FAB i pazienti hanno ottenuto un punteggio medio di 13.2 ( $\pm 3.2$ ) (Bertoux et al., 2016). La ToM risultava indipendente dalle prestazioni dell'EF, quindi appaiono due componenti separate, mentre le sottocomponenti empatia e intenzione della ToM condividono alcune funzioni con alcuni processi EF, cioè erano connesse all'attenzione, alla memoria di lavoro e alle prestazioni di astrazione verbale, invece le altre sottocomponenti dell'EF e della ToM risultano essere separate (Figura 8 - *Tabella dei coefficienti sul funzionamento esecutivo e sulle misure della Teoria della Mente*) (Bertoux et al., 2016). Nonostante l'esistenza di pochi studi che analizzano tale relazione nella neurodegenerazione, solitamente i deficit di EF e ToM vengono spesso analizzati e osservati insieme nella bvFTD e risultano in gran parte indipendenti (Bertoux et al., 2016). Nello studio sono presenti dei limiti anche riguardo il campione piuttosto ristretto. Non emergono correlazioni significative tra la ToM e le EF, che invece risultano essere presenti all'interno di ogni punteggio esecutivo (Bertoux et al., 2016).

### 3.4 – Discussione

Dai risultati riscontrati nelle varie indagini in relazione alla malattia di Alzheimer (AD) si sottolinea l'importanza di approfondire gli studi sul ruolo delle strutture sottocorticali nella patogenesi dell'anosognosia e dell'AD in generale (Valera-Bermejo et al., 2022). E' stato osservato che il deterioramento cognitivo sociale nella malattia di Alzheimer è dovuto principalmente ad una disfunzione cognitiva globale piuttosto che alla perdita di empatia di

per sé (Dermody et al., 2016). Si evidenzia l'importanza delle funzioni esecutive e dell'attenzione selettiva nel sostenere la cognizione sociale in presenza di declino cognitivo e ridotta connettività di reti neurali specifiche e si discutono le implicazioni cliniche di questi risultati, enfatizzando la necessità di considerare le disfunzioni della cognizione sociale come marcatori clinici per differenziare l'AD da altre forme di demenza, e sottolineando l'importanza di approcci terapeutici mirati a supportare le capacità socio-cognitive nei pazienti (Valera-Bermejo et al., 2021). Inoltre, non sono state riscontrate delle prove significativamente valide che potessero sostenere la correlazione tra la prestazione dei pazienti con AD nei compiti di ToM e le loro capacità esecutive. Probabilmente, prendendo tali risultati con prudenza, le difficoltà legate alla memoria di lavoro dei pazienti potrebbero spiegare le loro difficoltà nei compiti di ToM (Chainay & Gaubert, 2020).

Dalle analisi dei risultati in relazione alla demenza frontotemporale è stata evidenziata l'eterogeneità delle basi neurali e autonome sottostanti i disturbi socio-emotivi: sono importanti gli approcci diagnostici e terapeutici differenziati per le diverse varianti di FTD, con implicazioni significative per il miglioramento della qualità della vita dei pazienti e dei loro caregiver (Marshall et al., 2019). I risultati ottenuti aprono nuove vie per la riabilitazione dei deficit sociali nella demenza, sottolineando l'importanza di approcci diagnostici e terapeutici che considerino le specifiche alterazioni neurali e autonome associate a ciascuna variante di FTD. Inoltre, la comprensione profonda di questi meccanismi potrebbe guidare lo sviluppo di biomarcatori funzionali per una diagnosi anticipata e un monitoraggio efficace della progressione della malattia (Van den Stock et al., 2020) e informare strategie di trattamento mirate a migliorare l'interazione sociale e la qualità della vita dei pazienti (Kumfor et al., 2018). Nei soggetti con bvFTD risulta essere presente un deficit di capacità di empatia legata ad una disfunzione di aree e strutture frontoinsulari e temporali, e alla diminuzione di materia grigia in varie regioni (Dermody et al., 2016). Le sottocomponenti di

empatia e intenzione possono avere in comune delle funzioni con qualche processo EF, risultato importante per poter guidare la valutazione di una diagnosi clinica (Bertoux et al., 2016).

Infine, la significativa sovrapposizione di AD e bvFTD riguardo il profilo dei deficit cognitivi solleva interrogativi sui criteri diagnostici neuropsicologici attuali e richiede una revisione riguardo sia al grado sia al profilo dei deficit cognitivi (Reul et al., 2017). Si valuta l'uso aggiuntivo di ulteriori batterie di test più specializzate, specialmente per i domini di cognizione sociale, attenzione, prassia e funzione esecutiva per una migliore diagnosi differenziale tra bvFTD e AD (Reul et al., 2017).

### 3.5 – Conclusione

In questo lavoro di tesi sono state presentate e descritte le funzioni e i sottodomini della cognizione sociale, le sue basi neuroanatomiche e i disturbi neurodegenerativi come la malattia di Alzheimer e la demenza frontotemporale in cui è presente un suo deterioramento. Inoltre, viene fornita una panoramica dell'attuale conoscenza dei processi cognitivi sociali e dei deficit di cognizione sociale presenti non solo nella variante comportamentale della FTD (bvFTD), ma mostrano che possono diventare pervasivi anche in altre condizioni di FTD, verificandosi anche nelle prime fasi di malattia.

Il presente lavoro ha preso in considerazione vari articoli nella letteratura scientifica, ponendosi degli obiettivi e andando a verificare quando i processi di cognizione sociale diventano deficitari, quando le basi neurali vengono compromesse e danneggiate grazie ai test neuropsicologici e alle analisi di neuroimaging strutturale e funzionale, andando ad indagare se sia possibile analizzare i circuiti neurali che sottostanno i processi di cognizione sociale. La

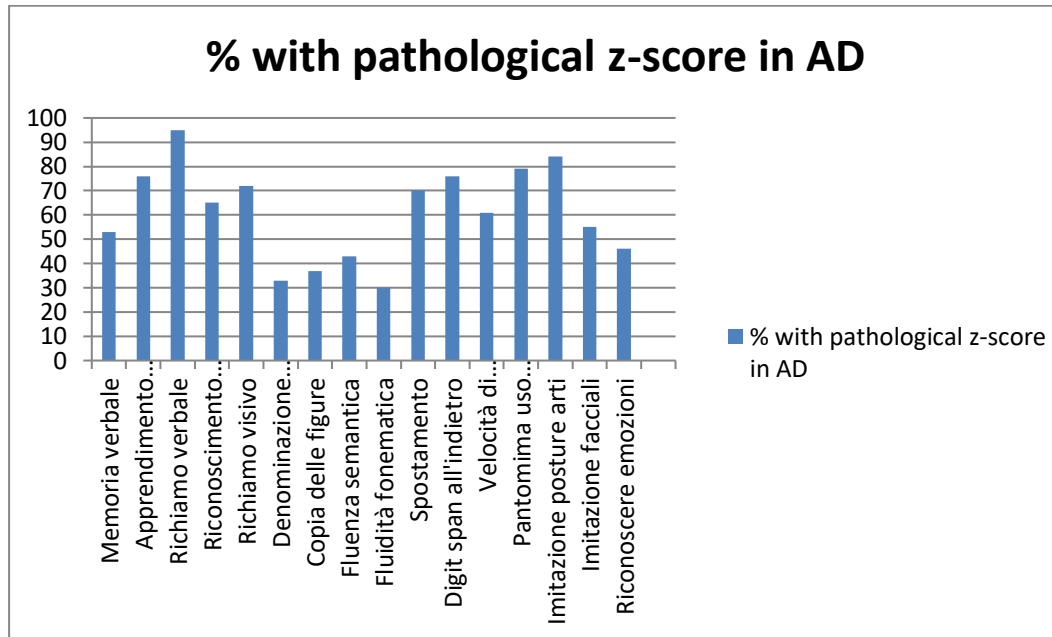
letteratura scientifica di riferimento ha ampiamente dimostrato che la presenza di questi deficit osservati nel paziente determinano delle conseguenze nella vita quotidiana dell'individuo e vanno ad aggravare la propria condizione psicologica, anche se il presente lavoro, essendo una revisione di articoli, non ha l'intenzione di fornire un quadro complessivo e conclusivo, ma ha una finalità conoscitiva sulla storia, i fattori di rischio delle malattie neurodegenerative e deficit nella sfera emotiva e interpersonale.

I risultati di alcuni studi sostengono che quando è presente anosognosia nel paziente, specialmente nelle fasi precoci dell'AD, che porta a disfunzioni nelle reti associate alla consapevolezza di sé, si dovrebbe prevedere la presenza di una disfunzione precoce a livello di aree e reti cerebrali che può risultare un fattore negativo per la malattia, e dovrebbe portare alla comprensione di questa condizione e alla realizzazione di strategie e interventi riabilitativi mirati che aiutino il paziente nelle attività e nella condotta quotidiana. Tuttavia ad oggi, non essendo possibile fermare il decorso della patologia di demenza, risulta comunque possibile attuare solo delle strategie che mirino ad incrementare il benessere del paziente, dal momento che la percentuale di soggetti colpiti da demenza è in continuo aumento al punto che alcuni dati presenti in letteratura stimano che nel 2030 il numero di anziani con demenza supererà la quota di 1.3 miliardi, con un incremento del 180% (Trabucchi, 2005).

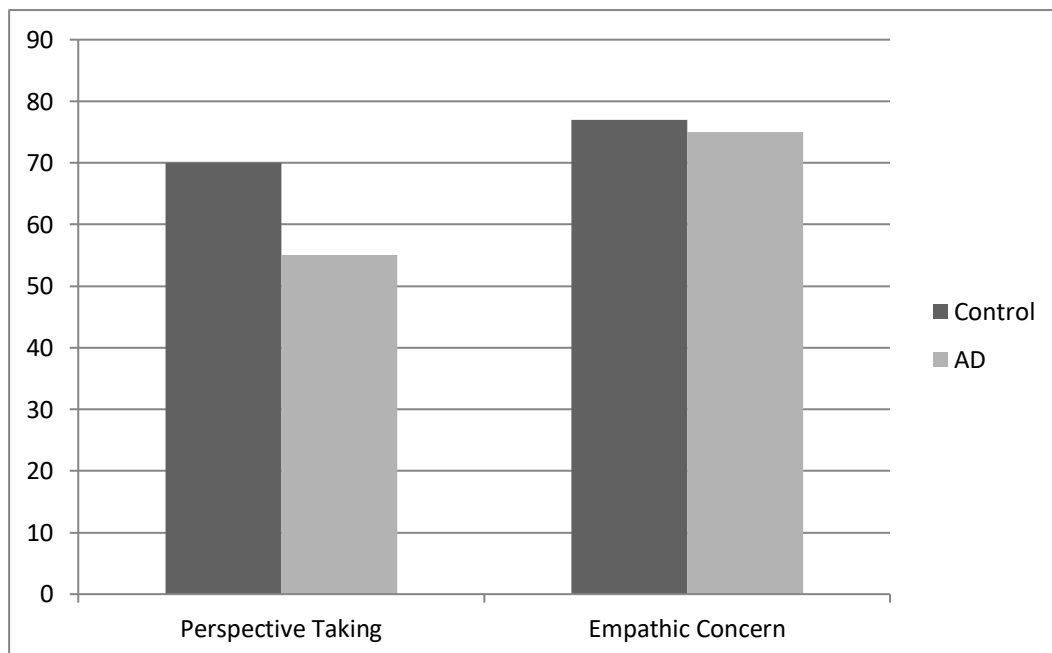
Infine, i programmi precoci per consolidare le capacità socio emotive potrebbero aiutare a migliorare le qualità di vita dei pazienti e prevenire il rischio di emarginazione. Si consiglia un approccio di tipo multimodale che comprenda l'uso di tecniche di neuroimaging per sostenere i risultati comportamentali e ottenere biomarcatori diagnostici precoci che permettano di definire le diverse condizioni patologiche.



## Appendice



**Figura 1** Performance del test individuale di pazienti con demenza. Percentuale di pazienti con malattia di Alzheimer (AD) nei domini neuropsicologici. Modificato. Tratto da Reul et al. 2017, Springer Nature, licenza <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**Figura 2** IRI subscale. Valutazioni attuali (in %) di empatia cognitiva e affettiva sull'Indice di reattività interpersonale (IRI) nei pazienti con malattia di Alzheimer (AD) e nei controlli sani (Control). Modificato. Tratto da Dermody et al. 2016, JAD, licenza <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Caratteristica	Controlli	bvFTD	svPPA	nfvPPA
<i>n</i> , maschio:femmina	10:12	13:4	8:4	4:5
Età, anni	68.6 (6.8)	64.8 (6.8)	66.9 (7.0)	67.4 (8.1)
Anni di istruzione	16.1 (2.5)	13.9 (5.0)	15.6 (2.7)	13.0 (3.4)
MMSE (/30)	29.8 (0.4)	23.7 (4.8) <sup>a</sup>	23.8 (7.4) <sup>a</sup>	16.9 (10.9) <sup>a,b,c</sup>
Identificazione delle emozioni:				
Rabbia	4.43 (1.9)	3.31 (2.0)	2.50 (2.0)	3.88 (1.5)
Disgusto	8.81 (1.1)	6.13 (2.9) <sup>a</sup>	5.33 (2.0) <sup>a</sup>	5.00 (3.9) <sup>a</sup>
Paura	5.48 (2.4)	3.69 (2.9)	3.42 (2.2)	4.88 (2.9)
Felicità	9.43 (0.8)	8.44 (2.3)	9.08 (0.9)	7.13 (3.1)
Sorpresa	7.76 (1.4)	5.00 (3.2) <sup>a</sup>	3.75 (2.5) <sup>a</sup>	4.00 (3.3) <sup>a</sup>
Totale (/50)	35.9 (4.1)	26.6 (9.5) <sup>a</sup>	24.1 (5.7) <sup>a</sup>	24.9 (12.6) <sup>a</sup>

**Figura 3** Tabella riassuntiva delle medie ( $\pm$  DS) delle caratteristiche demografiche, cliniche e neuropsicologiche del campione.

<sup>a</sup> = significativamente inferiore ai controlli

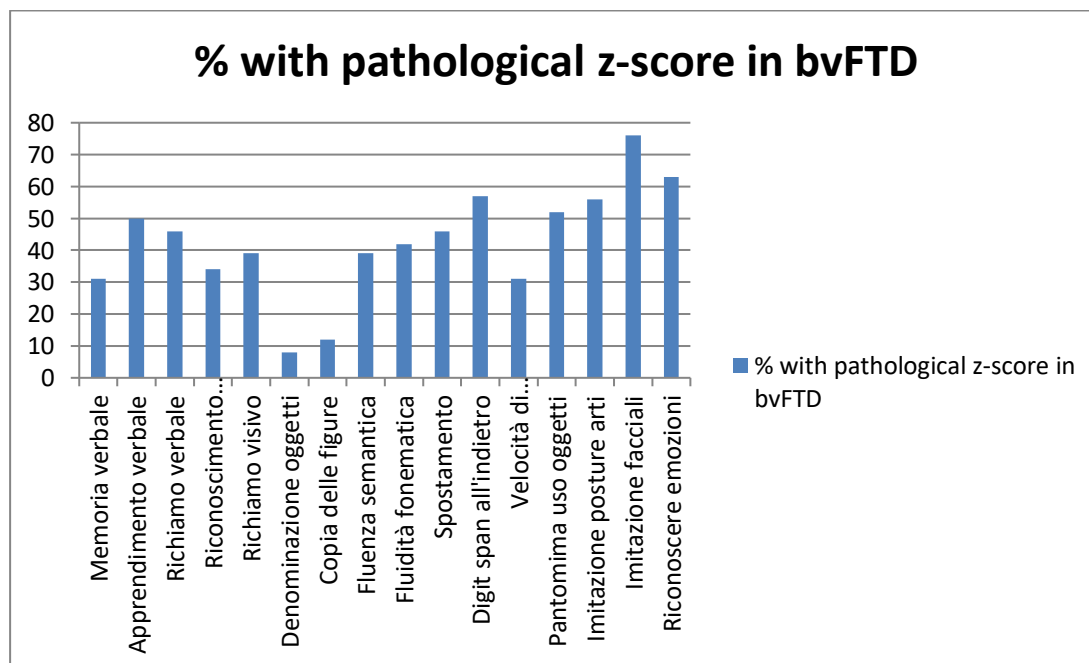
<sup>b</sup> = significativamente inferiore a bvFTD

<sup>c</sup> = significativamente inferiore alla svPPA

<sup>d</sup> = significativamente inferiore a nfvPPA

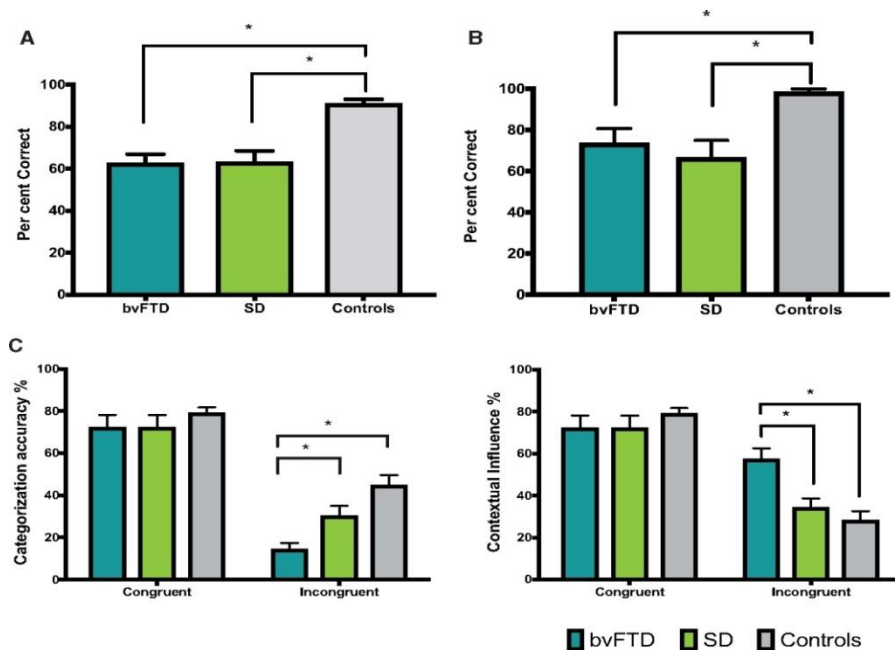
Modificato.

Tratto da Marshall et al. 2019, Brain, licenza <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

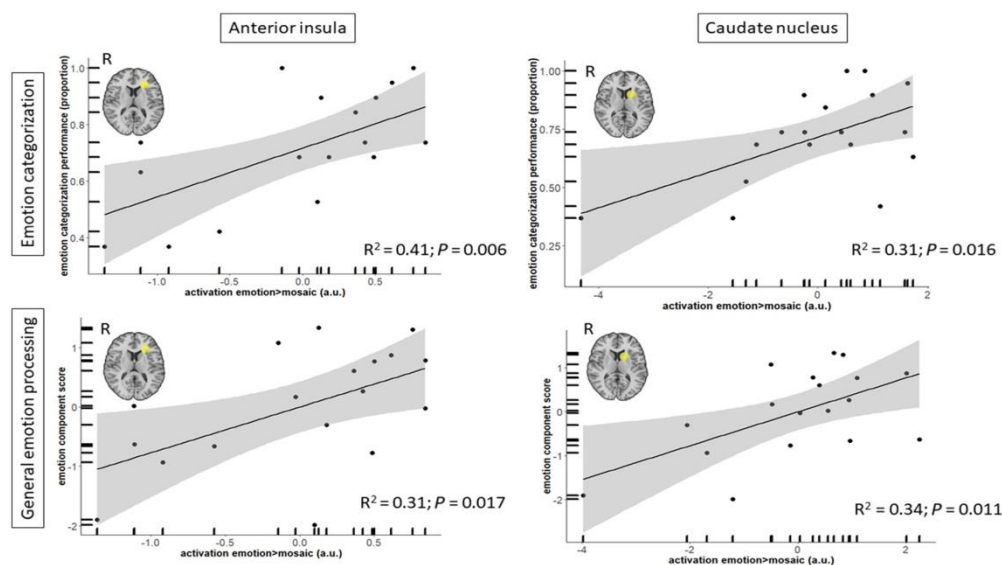


**Figura 4** Performance del test individuale di pazienti con demenza. Percentuale di pazienti con variante comportamentale della demenza frontotemporale (bvFTD) nei domini neuropsicologici. Modificato.

Tratto da Reul et al. 2017, Springer Nature, licenza <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



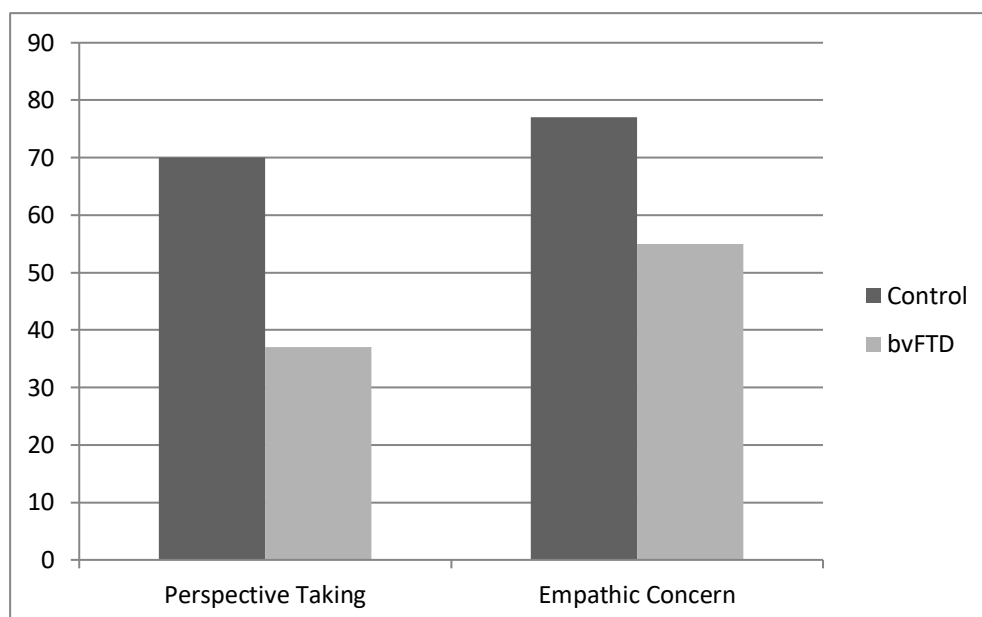
**Figura 5** Prestazioni comportamentali sui compiti di elaborazione delle emozioni. In: A) Riconoscimento di espressioni facciali distinte nella bvFTD e nella demenza semantica (SD) rispetto ai controlli. Punteggi mancanti per un paziente con bvFTD e un paziente con SD; B) Riconoscimento del contesto solo in base al gruppo; C) Effetti contestuali: (i) accuratezza della categorizzazione; e (ii) influenza contestuale (categorizzazione come contesto) nella bvFTD e nella SD rispetto ai controlli. Le barre rappresentano la media di gruppo e l'errore standard. Tratto da Kumfor et al. 2018, *Brain*, licenza <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**Figura 6** Grafici a dispersione dell'associazione tra attivazione cerebrale e categorizzazione delle emozioni (in alto) e punteggio della componente emotiva (in basso). I valori per il punteggio della componente emotiva sono stati ottenuti a seguito di un'analisi delle componenti principali su ciascun punteggio di accuratezza di sei esperimenti di elaborazione delle emozioni, riportati in De Winter et al. (2016).

Tratto da Van den Stock et al. 2020, *Brain*, licenza <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>





**Figura 7** IRI subscale. Valutazioni attuali (in %) di empatia cognitiva e affettiva sull'Indice di reattività interpersonale (IRI) nei pazienti con variante comportamentale di demenza frontotemporale (bvFTD) e nei controlli sani (Control). Modificato.

Tratto da Dermody et al. 2016, JAD, licenza <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

	Verbal fluency	Similarities	Motor sequences	Conflicting instructions	Go/ no-go	Digit span forward	Digit span backward
mWCST	0.51*	0.41	0.11	0.16	0.22	0.31	0.31
Verbal fluency		0.35	0.20	0.32	0.23	0.49*	0.49*
Similarities			0.08	0.21	0.32	0.37	0.57*
Motor Sequences				0.16	0.52*	0.24	0.25
Conflicting instructions					0.28	0.22	0.19
Go/no-go						0.23	0.38
Digit span forward							0.73*

\*p<0.005

mWCST, modified Wisconsin Card Sorting Test

**Figura 8** Tabella dei coefficienti sul funzionamento esecutivo e sulle misure della Teoria della Mente. Modificato.

Tratto da Bertoux et al. 2016, BMJ, licenza <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



## Bibliografia

- Adolphs R., Damasio H., Tranel D., Cooper G., Damasio A.R. (2000) A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *Journal Neuropsychology*, 20(7), 2683-2690.
- Adolphs R. (2009) The Social Brain: Neural Basis of Social Knowledge. *Annual Review of Psychology*, 60, 693-716.
- Allain P., Le Gall D., Rafika F., Etcharry-Bouyx F., Chauviré V., Desgranges B. (2015) Theory of Mind and social reserve: alternative hypothesis of progressive Theory of Mind decay during different stages of Alzheimer's disease. *Social Neuroscience*, 11, 409-423.
- Amaducci L., Lippi A. (1990) *Le demenze*. Medicina (Firenze).
- Amodio D.M. & Frith C.D. (2006) Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 268-277.
- Antonioni A., Raho E.M., Lopriore P., Pace A.P., Latino R.R., Assogna M., Mancuso M., Gragnaniello D., Granieri E., Pugliatti M., Di Lorenzo F., Koch G. (2023) Demenza frontotemporale: a che punto siamo? Una recensione narrativa. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11732.
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Roqué i Figuls, M., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., Pedraza, OL., Bonfill Cosp, X., Cullum, S. (2015) Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) (Review). *The Cochrane Collaboration*.
- Ballard C., Creese B., Corbett S., Aarsland D. (2011) Atypical antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia, with a particular focus on longer term outcomes and mortality. *Expert Opinion on Drug Safety*, 10(1), 35- 43.
- Bang J., Spina S., Miller B.L. (2015) *Frontotemporal dementia*. Lancet.
- Belfort T., Simões J.P., Santos R.L., Lacerda I., Nascimento Dourado M.C (2020) Social cognition: Patterns of impairments in mild and moderate Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 35(11), 1385-1392.
- Bertoux M., O'Callaghan C., Dubois B., Hornberger M. (2016) In two minds: executive functioning versus theory of mind in behavioural variant frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87 (3), 231-234.
- Bertoux M. (2017) *Social cognition*. EMC – Neurologia, 17(1), 1-7.
- Bianchetti A. (2012) I nuovi criteri per la diagnosi clinica della malattia di Alzheimer e del Mild Cognitive Impairment: quale utilità sul piano clinico? *Associazione italiana psicogeriatra*.

- Bianchetti, A., Trabucchi, M. (2010) *Alzheimer*. Bologna: Il Mulino.
- Boeve B.F., Boxer A.L., Kumfor F., Pijnenburg Y., Rohrer J.D. (2022). Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurology*, 21(3), 258-272.
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's disease: past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9-10), 818-831.
- Bonino S, Lo Coco A, Tani F. (1998) *Empatia. I processi di condivisione delle emozioni*. Firenze: Giunti.
- Bordoni M., Scarian E., Rey F., Gagliardi S., Carelli S., Pansarasa O., Cereda C. (2020) Biomaterials in Neurodegenerative Disorders: A Promising Therapeutic Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3243.
- Breuil V., De Rotrou J., Forette F., Tortrat D., Ganansia-Ganem A., Frambourt A., Moulin F., Boller F. (1994) Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 9(3), 211-217.
- Chainay H. & Gaubert F. (2020) Affective and cognitive theory of mind in Alzheimer's disease: The role of executive functions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 42(4), 371-386.
- Chang H.Y., Chi H., Sang T.K. (2018) Neuronal Cell Death Mechanisms in Major Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(10), 3082.
- Christidi F., Migliaccio R., Santamaria-Garcia H., Santangelo G., Troisi F. (2018) Social Cognition Dysfunctions in Neurodegenerative Diseases: Neuroanatomical Correlates and Clinical Implications. *Behavioural Neurology*, 26, art:1849794.
- Clarfield, M. (1990) Dr. Ignatz Nascher and the birth of geriatrics. *Canadian Medical Association Journal*, 143(9), 944-5, 948.
- Corbett A., Ballard C. (2012) Antipsychotics and mortality in Dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 169(1), 7-9.
- Craig A.D. (2009) How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 59–70.
- Davis A.A., Leyns C.E.G., Holtzman D.M. (2018) Intercellular Spread of Protein Aggregates in Neurodegenerative Disease. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 6(34), 545-568.
- De Lucena A.T., Bhalla R.K., Belfort Almeida Dos Santos T.T., Nascimento Dourado M.C. (2020) The relationship between theory of mind and cognition in Alzheimer's disease: A systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 42(3), 223-239.
- Della Sala, S., Venneri, A. (2000). Alzheimer's disease and cognitive neuropsychology: a two-way interaction. *Revista Española de Neuropsicología*, vol. 2, No. 1-2, 60-76.
- Dermody N., Wong S., Ahmed R., Piguet O., Hodges J.R., Irish M. (2016) Uncovering the Neural Bases of Cognitive and Affective Empathy Deficits in Alzheimer's Disease and the Behavioral-Variant of Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*:

*JAD*, 53(3), 801-816.

- Di Nuovo S., Vianello R. (2013) *Deterioramento cognitivo: forme, diagnosi e intervento*. Una prospettiva life span. Milano: FrancoAngeli.
- Dugger B.N., Dickson D.W. (2017) Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9(7).
- Dodich A., Crespi C., Santi G.C., Cappa S.F., Cerami C. (2021) Evaluation of Discriminative Detection Abilities of Social Cognition Measures for the Diagnosis of the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review. *Neuropsychology Review*, 31(2), 251-266.
- Downey L.E., Mahoney C.J., Buckley A.H., Golden H.L., Henley S.M., Schmitz N., Schott J.M., Simpson I.J., Ourselin S., Fox N.C., Crutch S.J., Warren J.D. (2015) White matter tract signatures of impaired social cognition in frontotemporal lobar degeneration. *NeuroImage: Clinical*, 8, 640-651.
- Fortier J., Besnard J., Allain P. (2018) Theory of mind, empathy and emotion perception in cortical and subcortical neurodegenerative diseases. *Revue neurologique*, 174(4), 237-246.
- Fox N.C., Warrington E.K., Rossor M.N. (1999) Serial magnetic resonance imaging of cerebral atrophy in preclinical Alzheimer's disease. *Lancet*, 353(9170), 2125.
- Frith C.D. (2008) Social cognition. *Philosophical Transaction of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 363, 2033-9.
- Gallagher M., Chiba A.A. (1996) The amygdala and emotion. *Current Opinion Neurobiology*, 6(2), 221-7.
- Gregorini A., Colomba M., Pellegrini M., Alfano V., Palma F. (2005) La malattia di Alzheimer: aspetti biologici e psicologici. *Studi Urbinati B*.
- Hengstschläger A., Sommerlad A., Huntley J. (2022) What Are the Neural Correlates of Impaired Awareness of Social Cognition and Function in Dementia? A Systematic Review. *Brain Sciences*, 12(9), 1136.
- Henry J.D., Phillips L.H., Von Hippel C. (2014) A meta-analytic review of theory of mind difficulties in behavioural-variant fronto temporal dementia. *Neuropsychologia*, 56, 53-62.
- Ichikawa H., Kawamura M. (2009) Symptoms of frontotemporal dementia. *Brain Nerve*, 61(11), 1227-1235.
- Katya Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., Mendez M.F., Kramer J.H., Neuhaus J. et al. (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134, 2456-2477.
- Kessels R.P.C., Waanders-Oude Elferink M., Van Tilborg I. (2021) Social cognition and social functioning in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer's dementia. *Journal of Neuropsychology*, 15(2), 186-203.
- Kester M.I., Scheltens P. (2009). Dementia. Practical neurology. *British Medical Journal*, 9, 191.
- Kringelbach M.L., Rolls E.T. (2004) The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*,

- 72(5), 341-372.
- Kumar A., Sidhu J., Goyal A., Tsao J.W. (2022) *Alzheimer disease*. National library of medicine.
- Kumfor F., Ibañez A., Hutchings R., Hazelton J.L., Hodges J.R., Piguet O. (2018) Beyond the face: how context modulates emotion processing in frontotemporal dementia subtypes. *Brain*, 141(4), 1172-1185.
- Ladavas E., Berti A. (1995) *Neuropsicologia*. Bologna: Il Mulino.
- Lane C.A., Hardy J., Schott J.M. (2018) Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25, 59-70.
- Lavenu I., Pasquier F., Lebert F., Petit H., Van der Linden M. (1999) Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 13(2), 96–101.
- Magno M.A., Canu E., Filippi M., Agosta F. (2022) Cognizione sociale nello spettro FTL: prove dalla risonanza magnetica. *Journal of Neurology*, 269, 2245-2258.
- Mann D.M.A., Snowden J.S. (2017) Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype. *Brain Pathology*, 27(6), 723–736.
- Manzoni G. M., Torelli P. (2012) *Neurologia*. Bologna: Esculapio.
- Maresca G., Maggio M.G., Latella D., Naro A., Portaro S., Calabrò R.S. (2020) Comprendere il ruolo della cognizione sociale nelle malattie neurodegenerative: una revisione su un problema trascurato. *Journal of Clinical Neuroscience*, 77, 17-24.
- Marshall C.R., Hardy C.J.D., Russell L.L., Bond R.L., Sivasathiseelan H., Greaves C., Moore K.M., Augustus J.L., Van Leeuwen J.E.P., Wastling S.J., Rohrer J.D., Kilner J.M., Warren J.D. (2019) The functional neuroanatomy of emotion processing in frontotemporal dementias. *Brain*, 142(9), 2873–2887.
- Miller B.L., Younes K. (2020) Frontotemporal Dementia: Neuropathology, Genetics, Neuroimaging, and Treatments. *The Psychiatric Clinics of North America*, 43(2), 331-344.
- Moniz-Cook, Esme, et al. (2011) Psychosocial interventions in dementia care research: the INTERDEM manifesto. *Aging & mental health*, 3, 283-290.
- Morellini L., Izzo A., Ceroni M., Rossi S., Zerboni G., Rege-Colet L., Biglia E., Sacco L. (2022) Teoria della mente in pazienti con deterioramento cognitivo lieve: una revisione sistematica. *Frontiers in Psychology*.
- Multani N., Taghdiri F., Anor C.J., Varriano B., Misquitta K., Tang-Wai D., Keren R., Fox S., Lang A., Vijverman A.C., Marras C., Tartaglia M.C. (2019) Association Between Social Cognition Changes and Resting State Functional Connectivity in Frontotemporal Dementia, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Healthy Controls. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 1259.
- Neylan K.D., Miller B.L. (2023) New Approaches to the Treatment of Frontotemporal Dementia. *Neurotherapeutics*, 20(4), 1055-1065.
- Pan X.D., Chen X.C. (2013) Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review. *Translational Neurodegeneration*, 2(1), 8.
- Pathak N., Vimal S.K., Tandon I., Agrawal L., Hongyi C., Bhattacharyya S. (2022) Neurodegenerative Disorders of Alzheimer, Parkinsonism, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Multiple Sclerosis: An Early Diagnostic Approach for Precision

- Treatment. *Metabolic Brain Disease*, 37(1), 67-104.
- Paulin M., Pasquier F. (2010) Dementia syndrome: diagnosis and management. *EMC - AKOS - Trattato di Medicina*, 12(3), 1-10.
- Peet B.T., Spina S., Mundada N., La Joie R. (2021) Neuroimaging in Frontotemporal Dementia: Heterogeneity and Relationships with Underlying Neuropathology. *Neurotherapeutics*, 18(2), 728–752.
- Petersen, R. C. (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*. 256(3):183-194.
- Poletti M. (2008) Social cognition deficits in frontotemporal dementia: a cognitive basis of social and interpersonal conduct disorders. *Journal of Psychopathology*, 14, 197-210.
- Poletti M., Santelli E. (2011) Processi di cognizione sociale nelle malattie neurodegenerative. *Giornate italiano di Psicologia*, 38(3), 549-572.
- Rabbito, A., Dulewicz, M., Kulczyńska-Przybik, A., & Mroczko, B. (2020) Biochemical markers in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1989.
- Reith W. (2018) Neurodegenerative diseases. *Radiologe*. 58(3):241-258.
- Reul S., Lohmann H., Wiendl H., Duning T., Johnen A., (2017) Can cognitive assessment really discriminate early stages of Alzheimer's and behavioural variant frontotemporal dementia at initial clinical presentation?. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1), 61.
- Robinson, M., Lee, B. Y., & Hane, F. T. (2017) Recent progress in Alzheimer's disease research, part 2: genetics and epidemiology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(2), 317-330.
- Rosenberg P.B., Lea T.D., Martin B.K., Frangakis C., Mintzer J.E., Weintraub D., Porsteinsson A.P., Schneider L.S., Rabins P.V., Munro C.A., Meinert C.L., Lyketsos C.G., Gruppo di ricerca DIADS-2. (2010) Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(2), 136-145.
- Salimi, S., Irish, M., Foxe, D., Hodges, J. R., Piguet, O., & Burrell, J. R. (2017) Can visuospatial measures improve the diagnosis of Alzheimer's disease?. *Alzheimer's & dementia*, 10, 66-74.
- Salimi S., Irish M., Foxe D., Hodges J.R., Piguet O., Burrell J.R. (2019) Visuospatial dysfunction in Alzheimer's disease and behavioural variant frontotemporal dementia. *Journal of the neurological sciences*, 402, 74-80.
- Samson D. (2009) Reading other people's mind: insights from neuropsychology. *Journal of Neuropsychology*, 3 (Pt 1), 3-16.
- Sandoz M., Démonet J.F., Fossard M. (2014) Theory of mind and cognitive processes in aging and Alzheimer type dementia: a systematic review. *Aging & mental health*, 18(7), 815-827.
- Saxe R. (2006) Uniquely human social cognition. *Current opinion in neurobiology*, 16(2), 235-239.
- Schroeter M.L., Pawelke S., Bisenius S. et al. (2018) A modified reading the mind in the eyes test predicts behavioral variant frontotemporal dementia better than executive function tests. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 11.
- Seltman R.E., Matthews B.R. (2012) Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathology, diagnosis and management. *CNS Drugs*, 26(10), 841-870.

- Shany-Ur T., Rosen N.L.H.J., Sollberger M., Miller B.L., Rankin K.P. (2014) Self-awareness in neurodegenerative disease relies on neural structures mediating reward-driven attention. *Brain: a journal of neurology*, 137(Pt 8), 2368–2381.
- Soria Lopez J.A., González H.M., Léger G.C. (2019) Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 167, 231-255.
- Stracciari A., Papagno C. (2021) *Manuale di neurologia cognitiva e comportamentale*. Il Mulino.
- Taulbee L.R., Folsom J.C. (1966) Reality orientation for geriatric patients. *Hospital & community psychiatry*, 17(5), 133-135.
- Trabucchi (2005) *Le demenze*. Torino: Stamperia Artistica Nazionale.
- Valera-Bermejo J.M., De Marco M., Mitolo M., Cerami C., Dodich A., Venneri A. (2021) Large-Scale Functional Networks, Cognition and Brain Structures Supporting Social Cognition and Theory of Mind Performance in Prodromal to Mild Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13.
- Valera-Bermejo J.M., De Marco M., Venneri A. (2022) Altered Interplay Among Large-Scale Brain Functional Networks Modulates Multi-Domain Anosognosia in Early Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13.
- Van den Stock J., De Winter F.L., Emsell L., Kumfor F., Vandenbulcke M. (2020) Brain-behaviour associations and neural representations of emotions in frontotemporal dementia. *Brain*, 143(3), e17.
- Van Es M.A., Van den Berg L.H. (2009) Alzheimer's disease beyond APOE. *Nature genetics*, 41(10), 1047-1048.
- Wang Y., Li P., Zhou Y.Y., Lu D., Zhang H.H. (2016) Correlated patterns of neuropsychological and behavioral symptoms in frontal variant of Alzheimer disease and behavioral variant frontotemporal dementia: a comparative case study. *Neurological sciences*, 37(5), 797-803.
- Yao L., Aoyama S., Ouchi A., Yamamoto Y., Sora I. (2022) Retention and impairment of neurocognitive functions in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with a comprehensive neuropsychological test. *Neuropsychopharmacology Reports*, 42(2), 174-182.
- Yildirim E., Buyukiscan E.S., Demirtas-Tatlidede A., Bilgiç B., Gurvit H. (2020) An investigation of affective theory of mind ability and its relation to neuropsychological functions in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychology*, 14(3), 399-415.