



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Scuola di dottorato in scienze fisiopatologiche,
neuropsicobiologiche e assistenziali del ciclo della vita

SETTORE SCIENTIFICO DISCIPLINARE MED/09

Afasia Progressiva Primaria:
identificazione di un profilo neuropsicologico predittivo
e correlazione con biomarcatori liquorali e neuroimaging

Dottoranda: Dott.ssa Priscilla Corti

Relatore e tutor: Chiar.mo Prof. Elio Scarpini

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Roberto Weinstein

A.A. 2012 – 2013

ABBREVIAZIONI

A β 42: Amiloide beta 42

AD: Alzheimer's Disease

ADL: Activities of Daily Living

a-MCI: single domain MCI with amnesia

BNT: Boston Naming Test

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

FTD: Fronto-Temporal Dementia

HIMH: National Institute of Mental Health

IADL: Instrumental Activities of Daily Living

ICD-10: International Classification of Disease

LPA: Logopenic Progressive Aphasia

MCI: Mild Cognitive Impairment

MMSE: Mini Mental State Examination

NFPA: Non-fluent Progressive Aphasia

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke – Alzheimer Disease and Related Disorders Association

PPA: Primary Progressive Aphasia

MRI: Magnetic Reconance

Ptau: proteina Tau fosforilata in posizione 181

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità

SVPA: Semantic Variant Progressive Aphasia

Tau: proteina Tau totale

INDICE

RIASSUNTO.....	4
INTRODUZIONE.....	8
SCOPO DELLA RICERCA.....	23
POPOLAZIONE E METODI.....	23
RISULTATI.....	29
CONCLUSIONI.....	34
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	36

Abstract

Un gruppo internazionale di clinici, esperti in disturbi progressivi del linguaggio, si riunì per tre volte tra il 2006 ed il 2009, con lo scopo di creare un classificazione definitiva delle PPA e delle sue tre varianti, utilizzando come punto di partenza i criteri esistenti in letteratura (Tabella 1 - Mesulam, 2003) ma integrandoli alla luce delle informazioni fornite dalle strumentazioni più recenti (*neuroimaging*, dosaggio liquorale).

Le linee guida così delineate prevedono che, affinché la diagnosi di PPA sia verosimile, l'insorgenza del disturbo linguistico deve apparire insidiosa e dall'andamento ingravescente; l'afasia deve essere evidente sia nel linguaggio spontaneo che in seguito ad una valutazione neuropsicologica e deve rappresentare, almeno nella fase iniziale, il sintomo d'esordio, nonché il segno clinico più evidente. L'autonomia nelle attività di base ed in quelle strumentali della vita quotidiana deve essere preservata, ad eccezione di quelle attività strettamente correlate all'utilizzo del linguaggio. Tutte le altre funzioni cognitive dovrebbero risultare coinvolte solo successivamente, ma l'afasia rappresenterà comunque il deficit cognitivo più evidente per tutta la durata della malattia.

I principali criteri di esclusione includono un disturbo mnesico o visuo-spaziale nelle fasi iniziali della malattia, marcati disturbi comportamentali e la presenza di lesioni focali (ictus, tumori).

La recente classificazione della PPA proposta da Gorno-Tempini in tre differenti varianti: non-fluente (NFPA), semantica (SVPA) e logopenica (LPA) (Gorno-Tempini et al., 2011), richiede un processo diagnostico complesso, che si articola su tre livelli differenti: l'assessment neuropsicologico, il neuroimaging e l'analisi liquorale.

In questo studio abbiamo correlato i risultati ottenuti in test specifici, scelti per indagare le caratteristiche linguistiche tipiche di ogni variante di PPA, con i livelli liquorali delle proteine A β , Tau e Ptau, ed il pattern atrofico riscontrato alla risonanza magnetica. Lo scopo della ricerca è quello di creare una batteria neuropsicologica in grado di effettuare ipotesi diagnostiche e realizzare diagnosi differenziale tra le singole varianti di PPA già nelle fasi iniziali della malattia.

Lo scopo della nostra ricerca è proprio questo: individuare test cognitivi che più di altri siano predittivi nell'individuare la possibile presenza di PPA già nelle fasi iniziali della patologia. Si è partiti dalla consapevolezza che i domini cognitivi maggiormente compromessi siano la capacità di denominazione, la comprensione, la scrittura, la lettura, la ripetizione e la capacità di fruibilità lessicale. Si sono, infatti, selezionate cinque prove: la batteria di Milano II, per l'indagine delle competenze linguistiche, il Token Test, per valutare la comprensione di ordini verbali, le fluenze verbali, per indagare la fruibilità lessicale, il Boston Naming Test per la capacità di denominazione e il Mini Mental State Examination per l'efficienza cognitiva globale.

Analizzando la correlazione tra i tre diversi marcatori considerati (test neuropsicologici, localizzazione delle aree atrofiche e dosaggio liquorale) è emerso che la presenza di agrammatismo, e di aprassia verbale rappresentano i deficit neuropsicologici più sensibili per la diagnosi di NFPA già nelle fasi iniziali della patologia.

Punteggi al di sotto del range normativi, ottenuti nelle prove di ripetizione (sia di parole, non parole che di frasi complesse), rappresenta un buon predittore per la diagnosi di LPA.

Infine, punteggi patologici nelle prove di lettura (soprattutto di frasi) e di denominazione di stimoli visivi (Boston Naming Test) potrebbe essere un

indicatore precoce per la diagnosi di SPA.

Obiettivo futuro sarà quello di ampliare il campione e proseguire con follow-up longitudinali a 6-8 mesi per delineare il progredire della patologia. Inoltre, per ciascuno dei test somministrati si cercherà di determinare dei valori soglia specifici per la diagnosi di PPA in modo da consentirne pieno utilizzo diagnostico, già nelle fasi iniziali della malattia, soprattutto in contesti clinici in cui non sia possibile determinare i biomarcatori liquorali.

Capitolo I - Introduzione

I deficit progressivi di linguaggio, associati ad atrofia della regione frontale e temporale dell'emisfero sinistro, vennero descritti per la prima volta nel 1890 da Pick con il termine "demenza presenile" (Pick, 1982); tale sindrome degenerativa focale, si caratterizzava, oltre che per la localizzazione fronto-temporale delle lesioni atrofiche, anche per il rigonfiamento delle cellule corticali e per la presenza di inclusioni argentofile, chiamate appunto corpi di Pick.

Circa un secolo dopo, Mesulam descrisse una serie di casi caratterizzati da un deficit linguistico lentamente ingravescente, coniando successivamente la definizione di afasia progressiva primaria (PPA) (Mesulam, 1982).

Nel 1989, Snowed descrisse per la prima volta un quadro sintomatologico, che definì demenza semantica, in cui il disturbo semantico compariva nel contesto di un relativo risparmio delle altre funzioni cognitive; nel linguaggio spontaneo e nei compiti di denominazione oltre agli errori fonemici, più o meno evidenti, venivano descritte parafasie semantiche, anomie, latenze e, nei casi più gravi, neologismi e gergo verbale. La produzione scritta appariva qualitativamente simile a quella orale ed almeno altrettanto compromessa (Snowed, 1989).

Successivamente, Grossman descrisse un quadro clinicamente differente, che definì afasia progressiva non-fluente, caratterizzato da eloquio ridotto, aprassia buccofacciale e produzione agrammatica; la comprensione, poteva apparire normale in conversazioni su argomenti familiari, ma risultava spesso francamente compromessa per ordini di difficoltà crescente e frasi dalla struttura sintattica complessa (Grossman, 1996).

Nel 1998, Neary (Neary et al., 1998) descrisse tre diverse forme di decadimento cognitivo, caratterizzate da fenotipi clinici differenti ma con il medesimo substrato anatomico: atrofia lobare relativamente circoscritta al lobo frontale e temporale.

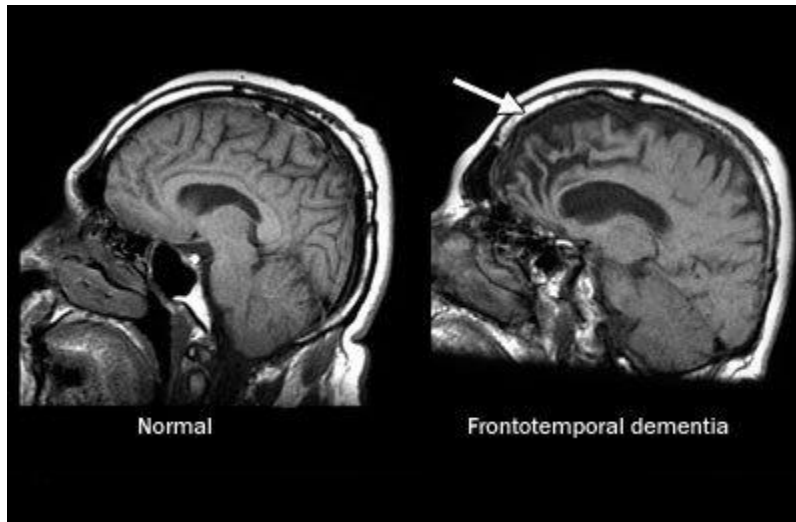


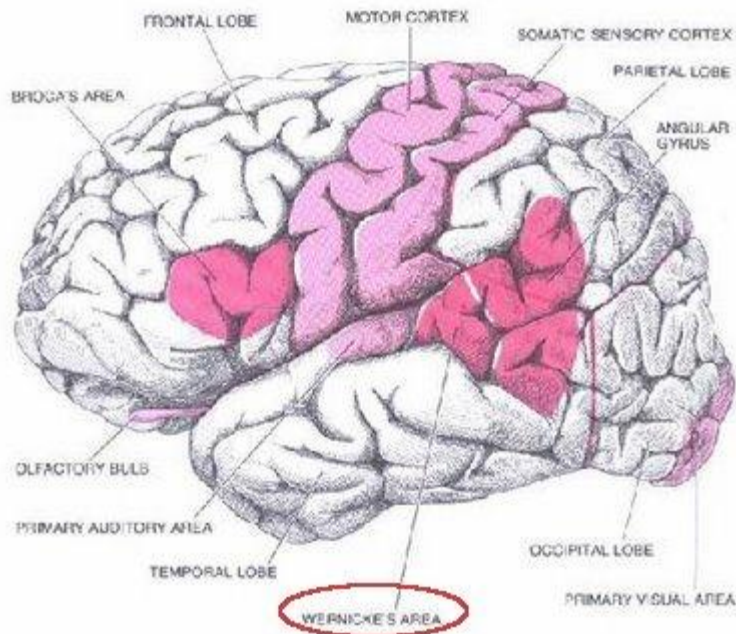
Immagine – Confronto tra soggetto sano e soggetto con demenza fronto-temporale

1) Demenza fronto-temporale caratterizzata clinicamente da:

- precoci alterazioni comportamentali e della condotta sociale
- appiattimento affettivo, ritiro sociale, apatia;
- deficit attentivi, perdita di insight, cenni di liberazione frontale;

2) demenza semantica caratterizzata da predominante deficit nella comprensione del linguaggio con relativa conservazione della memoria episodica;

3) afasia progressiva non fluente, in cui il deficit linguistico si caratterizza per la presenza di linguaggio ridotto, scandito, anartria, aprassia verbale e scarsa iniziativa verbale (Neary et al., 1998).



In seguito, per circa vent'anni i casi di PPA vennero generalmente categorizzati come afasia semantica o afasia progressiva non fluente. Tuttavia, alcuni pazienti affetti da disturbo del linguaggio a carattere progressivo non rientrano in questa classificazione; Gorno Tempini ne descrisse una terza variante che definì afasia progressiva logopenica. In tali pazienti la produzione orale appariva fluente, in assenza di aprassia buccofacciale o franco agrammatismo, tuttavia il linguaggio spontaneo era caratterizzato da frequenti interruzioni dovuti alle *conduites d'approche*: variazioni fonemiche della parola bersaglio, prodotte ne tentativo di auto-correggersi che posso a loro volta portare alla parola corretta.

La produzione appariva inoltre caratterizzata da parafasie fonemiche e sporadiche anomalie; la ripetizione era compromessa sia per singole parole che per frasi complesse; tale deficit, relativamente selettivo a carico della ripetizione appariva in netto contrasto con la comprensione, che seppur clinicamente buona, non risultava mai totalmente integra se indagata con prove strutturate e

maggiormente complesse (Gorno-Tempini, 2011).

Un gruppo internazionale di clinici, esperti in disturbi progressivi del linguaggio, si riunì per tre volte tra il 2006 ed il 2009, con lo scopo di creare un classificazione definitiva delle PPA e delle sue tre varianti, utilizzando come punto di partenza i criteri esistenti in letteratura (Tabella 1 - Mesulam, 2003) ma integrandoli alla luce delle informazioni fornite dalle strumentazioni più recenti (*neuroimaging*, dosaggio liquorale).

Table 1	Inclusion and exclusion criteria for the diagnosis of PPA: Based on criteria by Mesulam³²
Inclusion: criteria 1-3 must be answered positively	
1.	Most prominent clinical feature is difficulty with language
2.	These deficits are the principal cause of impaired daily living activities
3.	Aphasia should be the most prominent deficit at symptom onset and for the initial phases of the disease
Exclusion: criteria 1-4 must be answered negatively for a PPA diagnosis	
1.	Pattern of deficits is better accounted for by other nondegenerative nervous system or medical disorders
2.	Cognitive disturbance is better accounted for by a psychiatric diagnosis
3.	Prominent initial episodic memory, visual memory, and visuoperceptual impairments
4.	Prominent, initial behavioral disturbance

Abbreviation: PPA = primary progressive aphasia.

Le linee guida delineate prevedono che, affinché la diagnosi di PPA sia verosimile, l'insorgenza del disturbo linguistico deve apparire insidiosa e dall'andamento inaggravante; l'afasia deve essere evidente sia nel linguaggio spontaneo che in seguito ad una valutazione neuropsicologica e deve rappresentare, almeno nella fase iniziale, il sintomo d'esordio, nonché il segno

clinico più evidente. L'autonomia nelle attività di base ed in quelle strumentali della vita quotidiana deve essere preservata, ad eccezione di quelle attività strettamente correlate all'utilizzo del linguaggio. Tutte le altre funzioni cognitive dovrebbero risultare coinvolte solo successivamente, ma l'afasia rappresenterà comunque il deficit cognitivo più evidente per tutta la durata della malattia.

I principali criteri di esclusione includono un disturbo mnesico o visuo-spaziale nelle fasi iniziali della malattia, marcati disturbi comportamentali e la presenza di lesioni focali (ictus, tumori).

1.1 Livelli di indagine delle varianti di PPA

Una volta stabilita la diagnosi di PPA, la classificazione in una delle tre possibili varianti si sviluppa su tre livelli d'indagine: quello basato sull'evidenza clinica e l'*assessment* neuropsicologico, quello supportato dalle tecniche di *neuroimaging* e quello di diagnosi patologica.

Il profilo neuropsicologico

Il primo passo verso una diagnosi clinica consiste nel determinare se l'eloquio è fluente o non fluente. Il modo migliore per poter fare ciò consiste nel condurre una conversazione con il paziente, cercando argomenti che possano interessarlo e stimolandolo a parlare. Durante questa fase della conversazione non si deve tener conto dell'adeguatezza di ciò che il paziente dice, né del tipo di errori prodotti; tali informazioni, infatti, verranno prese in considerazione successivamente attraverso prove obiettive e standardizzate.

Eloquio fluente e non fluente corrispondono ai due estremi di un

continuum piuttosto che a due categorie nettamente distinte e non esiste un singolo criterio di classificazione; vi sono infatti alcune caratteristiche della produzione orale che permettono di fare diagnosi immediata e non controversa ma queste non sono frequenti. Pazienti agrammatici o con aprassia verbale vengono classificati come afasici non fluenti, ma non sempre queste caratteristiche sono di immediata identificazione (Gorno-Tempini, 2005).

L'agrammatismo è clinicamente caratterizzato da riduzione ed estrema semplificazione delle strutture grammaticali: i verbi, se presenti, vengono utilizzati in forme non declinate (generalmente all'infinito, participio passato o terza persona singolare dell'indicativo presente), i pronomi, le preposizioni ed altre parole di classe chiusa tendono ad essere omessi; l'ordine delle parole nella frase risulta spesso alterato. Un paziente agrammatico presenta spesso lo stesso tipo di produzione in ripetizione, scrittura e lettura ad alta voce.

Dal punto di vista qualitativo nell'aprassia verbale, invece, la produzione articolatoria appare laboriosa: l'eloquio è scandito, emesso con pause continue, interrotto, disprosodico ed è spesso evidente una ricerca intenzionale delle varie posizioni articolatorie. La produzione di fonemi è altamente variabile e dipende in parte dal contesto: gli errori interessano particolarmente le consonanti di inizio parola ed i cluster consonantici. I fonemi prodotti possono essere simili al target oppure possono apparire distorti; non risultando infatti più incatenati gli uni agli altri, vi sono frequenti latenze tra una sillaba e l'altra e questo rallentamento influisce anche sulla linea melodica della frase.

Altri importanti domini linguistici da indagare sono: la ripetizione, la comprensione di singole parole e di frasi sintatticamente complesse, la denominazione, la produzione scritta e la capacità di lettura.

Neuroimaging

I pazienti con afasia progressiva presentano un'atrofia localizzata in modo predominante, nell'emisfero sinistro. Pazienti con afasia progressiva fluente, sottoposti ad indagine RM, presentano atrofia temporale anteriore sinistra, a volte anche bilaterale, che interessa le regioni polari, temporomesiali, inferiori e laterali, con alterazione di segnale anche a livello della sostanza bianca che presenta, spesso, lieve iperintensità in densità protonica, T2 e FLAIR.

In pazienti con PPA non fluente è solitamente riconoscibile un'atrofia frontale sinistra prevalentemente localizzata nella parte anteriore dell'opercolo frontale e nel giro frontale inferiore; mentre nel caso dell'afasia progressiva logopenica sono interessate soprattutto le aree temporali posteriori e parietali inferiori (Gorno-Tempini et al., 2005).

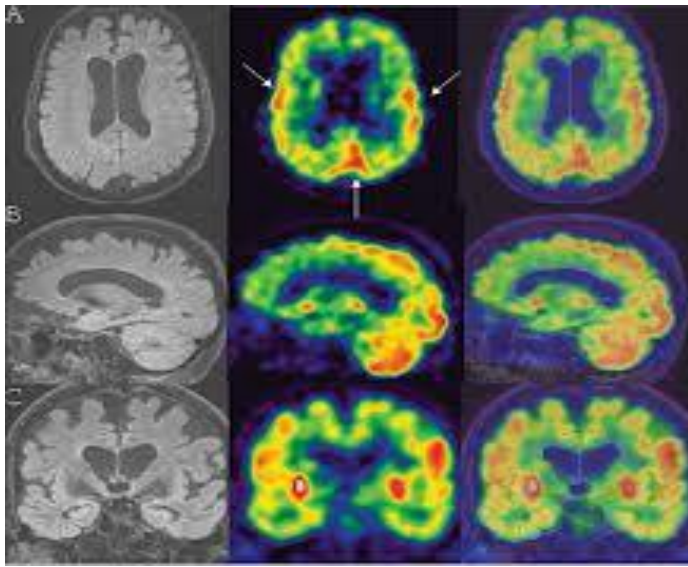


Immagine – Atrofia ed ipometabolismo fronto-temporale

Il profilo liquorale

1. Proteina A β in CSF

Nei soggetti con afasia progressiva logopenica il profilo liquorale tende ad allinearsi a quello tipico dei soggetti con Alzheimer. Recenti studi condotti su casi di L-PPA hanno dimostrato una riduzione della A β 42 di circa il 50% rispetto ai soggetti di controllo di pari età (Mesulam, 2008). Tale riduzione nel liquor potrebbe essere dovuta alla deposizione di A β 42 nelle placche senili, dal momento che uno studio autoptico ha mostrato una forte correlazione tra l'alto numero di placche nella neocorteccia e nell'ippocampo e bassi livelli di A β 42 nel liquor ventricolare. Nella variante semantica ed in quella non fluente, invece, la concentrazione di A β 42, pur essendo minore rispetto ai soggetti di controllo risulta comunque significativamente superiore rispetto a quella tipica dei soggetti AD.

2. Proteina Tau totale (T-tau) in CSF

Pazienti con tutte e tre le varianti di PPA presentano livelli significativamente aumentati di proteina T-tau nel liquor; i livelli liquorali di tale proteina probabilmente riflettono l'instensità del danno neuronale e della degenerazione (Rabinovici et al., 2008).

1. 2 Classificazione delle tre varianti di PPA

Variante non fluente

Table 2	Diagnostic features for the nonfluent/agrammatic variant PPA
I. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA	
At least one of the following core features must be present:	
1. Agrammatism in language production	
2. Effortful, halting speech with inconsistent speech sound errors and distortions (apraxia of speech)	
At least 2 of 3 of the following other features must be present:	
1. Impaired comprehension of syntactically complex sentences	
2. Spared single-word comprehension	
3. Spared object knowledge	
II. Imaging-supported nonfluent/agrammatic variant diagnosis	
Both of the following criteria must be present:	
1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA	
2. Imaging must show one or more of the following results:	
a. Predominant left posterior fronto-insular atrophy on MRI or	
b. Predominant left posterior fronto-insular hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET	
III. Nonfluent/agrammatic variant PPA with definite pathology	
Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:	
1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA	
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g., FTLN-tau, FTLN-TDP, AD, other)	
3. Presence of a known pathogenic mutation	

Abbreviations: AD = Alzheimer disease; FTLN = frontotemporal lobar degeneration; PPA = primary progressive aphasia.

I criteri per la diagnosi di PPA non fluente (NFPA) sono riassunti nella Tabella 2; l'agrammatismo e l'aprassia verbale, evidenti già nel linguaggio spontaneo, sono i criteri centrali e, almeno uno dei due deve essere presente

affinché la diagnosi sia verosimile.

L'agrammatismo consiste in un linguaggio caratterizzato da frasi brevi, dalla struttura semplificata, in cui i verbi spesso non sono coniugati correttamente, i funtori spesso vengono omessi. L'aprassia verbale, invece è un vero e proprio deficit articolatorio, che coincide spesso con la ricerca intenzionale delle corrette posizioni articolatorie e si manifesta con estremo rallentamento del linguaggio che appare scandito e difficoltoso.

Pazienti con variante non fluente compiono numerosi errori nel linguaggio spontaneo: omissioni, sostituzioni, inserzioni o trasposizioni, la prosodia risulta alterata ed il linguaggio estremamente rallentato. Proprio questi rappresenterebbero i sintomi più indicativi nelle fasi iniziali della malattia, anche quando aprassia verbale e agrammatismo non risultino ancora evidenti. In questi casi prove specifiche di scrittura (libera o sotto dettatura) e di comprensione sintattica potrebbero già rivelare lievi errori grammaticali.

Inoltre, la presenza di atrofia frontale sinistra (prevalentemente insulare) e l'evidenza istopatologica di un profilo neurodegenerativo tipico all'analisi liquorale (livelli significativamente aumentati di proteina T-tau, concentrazione di A β 42 che, minore rispetto ai controlli, ma comunque significativamente superiore rispetto a quella tipica dell' AD), sono criteri necessari per fare diagnosi di NFPA (Gorno-Tempini, 2011).

Variante semantica

La variante semantica (SPA) rappresenta, probabilmente la forma più frequente

Table 3	Diagnostic criteria for the semantic variant PPA
I. Clinical diagnosis of semantic variant PPA	
Both of the following core features must be present:	
1. Impaired confrontation naming	
2. Impaired single-word comprehension	
At least 3 of the following other diagnostic features must be present:	
1. Impaired object knowledge, particularly for low-frequency or low-familiarity items	
2. Surface dyslexia or dysgraphia	
3. Spared repetition	
4. Spared speech production (grammar and motor speech)	
II. Imaging-supported semantic variant PPA diagnosis	
Both of the following criteria must be present:	
1. Clinical diagnosis of semantic variant PPA	
2. Imaging must show one or more of the following results:	
a. Predominant anterior temporal lobe atrophy	
b. Predominant anterior temporal hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET	
III. Semantic variant PPA with definite pathology	
Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:	
1. Clinical diagnosis of semantic variant PPA	
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g., FTLT-tau, FTLT-TDP, AD, other)	
3. Presence of a known pathogenic mutation	

Abbreviations: AD = Alzheimer disease; FTLT = frontotemporal lobar degeneration; PPA = primary progressive aphasia.

di PPA; i criteri diagnostici sono riassunti nella Tabella 3.

Secondo le recenti linee guida (Gorno-Tempini et al., 2011), la presenza di anomia ed un deficit di comprensione di singole parole ne rappresentano le principali caratteristiche e devono essere entrambi presenti perché la diagnosi sia verosimile. Nonostante le anomalie siano presenti anche nelle altre varianti di PPA oltre che in altre patologie neurologiche, nella variante semantica tale deficit appare severo, soprattutto se confrontato con il relativo risparmio degli altri domini linguistici. Anche la comprensione di singole parole appare francamente compromessa, soprattutto per i termini a bassa frequenza. L'incapacità di comprendere parole poco familiari, e le frequenti anomalie potrebbero rappresentare gli unici sintomi evidenti nella fase precoce della malattia. L'assenza di aprassia verbale e di agrammatismo e uno sfumato deficit a carico delle capacità di lettura e scrittura, inoltre, sono, le caratteristiche cliniche fondamentali per la diagnosi di una conclamata forma di variante semantica. Anatomicamente tale profilo patologico è associato ad atrofia nella porzione ventrale e laterale del lobo temporale (prevalentemente sinistro, a volte bilateralmente).

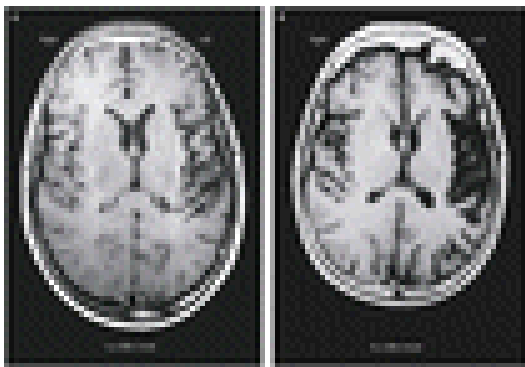


Immagine - MRI: atrofia temporale prevalente a sinistra

Pazienti affetti da variante semantica presentano un profilo liquorale

tipicamente caratterizzato da livelli significativamente aumentati di proteina T-tau ed una concentrazione di $A\beta_{42}$ che, pur essendo minore rispetto ai soggetti di controllo, risulta comunque significativamente superiore rispetto a quella dei soggetti AD.

Variante logopenica

Table 4 Diagnostic criteria for logopenic variant PPA

I. Clinical diagnosis of logopenic variant PPA

Both of the following core features must be present:

1. Impaired single-word retrieval in spontaneous speech and naming
2. Impaired repetition of sentences and phrases

At least 3 of the following other features must be present:

1. Speech (phonologic) errors in spontaneous speech and naming
2. Spared single-word comprehension and object knowledge
3. Spared motor speech
4. Absence of frank agrammatism

II. Imaging-supported logopenic variant diagnosis

Both criteria must be present:

1. Clinical diagnosis of logopenic variant PPA
2. Imaging must show at least one of the following results:
 - a. Predominant left posterior perisylvian or parietal atrophy on MRI
 - b. Predominant left posterior perisylvian or parietal hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET

III. Logopenic variant PPA with definite pathology

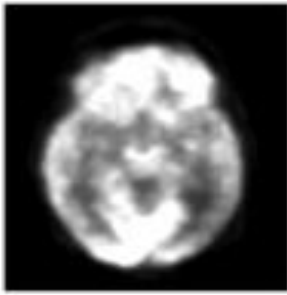
Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:

1. Clinical diagnosis of logopenic variant PPA
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g. AD, FTLN-tau, FTLN-TDP, other)
3. Presence of a known pathogenic mutation

Abbreviations: AD = Alzheimer disease; FTLN = frontotemporal lobar degeneration; PPA = primary progressive aphasia.

La variante logopenica (LPA) rappresenta la forma di PPA descritta più recentemente. I criteri sono raccolti nella Tabella 4.

La presenza di latenze, anomalie e di un marcato deficit di ripetizione di frasi rappresentano le caratteristiche cliniche principali di questa variante di PPA. Il linguaggio spontaneo appare rallentato solo per la presenza di frequenti latenze anomiche, in assenza di franco agrammatismo e aprassia verbale; una caratteristica utile per differenziare questa variante da quella semantica è, almeno nelle fasi iniziali della malattia, il relativo risparmio della comprensione di parole singole nei pazienti affetti da PPA logopenica.



Affinché la diagnosi di imaging sia verosimile è necessaria la presenza di atrofia, prevalentemente a carico della zona parietale o perisilviana posteriore sinistra, e di un profilo liquorale che in questo caso si allinea con quello tipico dei pazienti AD (Gorno-Tempini, 2011).

Immagine - Pet scan in paziente con diagnosi di LPA: atrofia predominante parietale sinistra

Capitolo II – Scopo della ricerca

La recente classificazione della PPA proposta da Gorno-Tempini (Gorno-Tempini et al., 2011), richiede un processo diagnostico complesso, che si articola su tre livelli differenti: l'assessment neuropsicologico, il neuroimaging e l'analisi liquorale.

In questo studio abbiamo correlato i risultati ottenuti in test specifici, scelti per indagare le caratteristiche linguistiche tipiche di ogni variante di PPA, con i livelli liquorali delle proteine A β , Tau e Ptau, ed il pattern atrofico riscontrato alla risonanza magnetica. Lo scopo della ricerca è quello di creare una batteria neuropsicologica in grado di effettuare ipotesi diagnostiche e realizzare diagnosi differenziale tra le singole varianti di PPA già nelle fasi iniziali della malattia.

Capitolo III – Materiali e metodi

1. Popolazione

Tra il 2011 ed il 2012 sono stati reclutati consecutivamente 26 soggetti con PPA afferenti all'Unità Valutativa Alzheimer dell'Università di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore policlinico (Milano). Tutti i soggetti hanno seguito un iter diagnostico composto da: ricostruzione della storia clinica ed anamnesi familiare, esame obiettivo neurologico, test laboratoristici di routine, valutazione neurocognitiva, prelievo ed analisi del liquor, risonanza magnetica (MRI) o tomografia computerizzata (TC).

La diagnosi di PPA è stata posta secondo i criteri identificati dalla recente classificazione di Gorno-Tempini (2011), identificando le tre varianti cliniche: quella non fluente (NFPA), quella semantica (SPA) e quella logopenica (LPA).

Dal campione sono stati esclusi soggetti affetti da patologie vascolari (Hachinsky Ischemic Score <4), psichiatriche, o da altre patologie neurologiche che avrebbero potuto giustificare i deficit riferiti. Sono stati considerati tutti i soggetti con un punteggio >24 al Mini Mental State Examination somministrato alla baseline (Folstein, 1975). Sono stati inclusi nel campione solo i soggetti con una storia clinica compresa tra i 20 e i 24 mesi; la durata di malattia è stata definita come il tempo (in mesi) intercorso fra la comparsa dei primi sintomi cognitivi (riferiti dal paziente e dai familiari) e la diagnosi clinica.

NUMERO DI SOGGETTI	26
ETA' M(ds)	71(\pm 7.04) RANGE: 52-74 anni
SCOLARITA' M(ds)	10.8 (\pm 4.77) RANGE: 5- 18 anni
GENERE (m/f)	21/5

2. Neuroimaging

Tutti i soggetti inclusi nello studio sono stati sottoposti ad indagine RM, senza metodo di contrasto, da 1.5 Tesla.

La risonanza magnetica ha innanzitutto lo scopo di escludere la presenza di alterazioni secondarie che possano essere verosimilmente responsabili della sintomatologia descritta. Tale metodica fornisce, inoltre, una rappresentazione dettagliata delle strutture anatomiche dell'encefalo, consentendo l'individuazione e la localizzazione delle eventuali aree atrofiche.

3. Batteria neuropsicologica

- Esame del Linguaggio II (Basso, Ciurli, Marangolo, 1990): è uno strumento di rapida somministrazione ed è sufficientemente completo da permettere una descrizione alquanto dettagliata del comportamento del paziente nelle principali modalità linguistiche. In particolare permette di valutare la produzione orale (raccontare come si fa la barba) e scritta (scrivere una lettera), la capacità di denominazione orale e scritta di 20 figure presentate dall'esaminatore, la comprensione (orale e scritta) di parole isolate e di frasi; le capacità

di transcodificazione attraverso prove di ripetizione, lettura ad alta voce, scrittura sotto dettatura e copia.

Sulla base dei risultati è possibile classificare i pazienti basandosi sull'analisi dell'eloquio spontaneo e sull'osservazione della maggiore o minore compromissione dei comportamenti verbali;

- Mini Mental State examination (Folstein, 1975): rappresenta uno tra i più validi strumenti di valutazione della compromissione cognitiva, soprattutto nelle fasi di screening dell'iter diagnostico. È composto da 30 item ed è da considerarsi patologico un punteggio <26.

- il test dei gettoni (De Renzi e Vignolo, 1962): permette di misurare e quantificare la comprensione orale di ordini verbali. È costituito da 20 gettoni che hanno dimensioni e colori diversi. Gli stimoli sono 36 ordini di complessità crescente, suddivisi in 6 sezioni. Si procede da ordini semplici ("tocchi il gettone verde") a ordini più articolati ("prenda il gettone rosso anzi quello nero"). Il tempo richiesto per la somministrazione della prova è di circa venti minuti; il punteggio è dato dalla somma delle risposte corrette;

- test di fluenza semantica (categoriale): indaga l'integrità di accesso al lessico semantico. L'esaminatore chiede al paziente di elencare il maggior numero possibile di parole appartenenti a una determinata categoria (marche d'auto, animali, frutti) nell'arco di un minuto;

- test di fluenza fonemica: indaga l'integrità di accesso al lessico fonologico. L'esaminatore chiede al paziente di elencare il maggior numero possibile di parole che cominciano con una specifica lettera (F, P, L) nell'arco di un minuto. Non sono accettati nomi propri o parole derivate ("casa-casetta");
- Boston Naming Test: indaga la produzione lessicale. Consiste di 60 disegni, che rappresentano oggetti caratterizzati da una frequenza di denominazione decrescente, e quindi di difficoltà sempre maggiore. L'esaminatore chiede al soggetto di denominare la figura riportata nel disegno; la soglia discriminante (v.n. > 43) del punteggio è stata calcolata su una popolazione normale di controllo di età tra i 25 e gli 85 anni;
- Scala ADL (Activities of Daily Living): la scala indaga le capacità nelle attività di vita quotidiana. Considera 6 funzioni: fare il bagno, vestirsi, uso dei servizi igienici, spostamenti, controllo sfinterico, alimentazione. Il punteggio per ogni funzione classifica il soggetto su tre livelli: completa autonomia, parziale autonomia, assenza di autonomia;
- Scala IADL (Instrumental Activities of Daily Living): la scala si compone di un elenco di 8 attività funzionali complesse, a cui si attribuisce un livello di competenza. Le attività considerate sono: usare il telefono, fare la spesa, cucinare, fare le pulizie, lavare la biancheria, autonomia di trasporto, gestione indipendente della terapia

farmacologica e autonomia nella gestione delle questioni economiche .

4. Analisi dei biomarcatori liquorali

Il liquido cefalorachidiano (denominato anche liquor) è un fluido trasparente che permea tutto il sistema nervoso centrale (SNC) e lo mantiene in sospensione, proteggendolo, nutrendolo e contribuendo alla regolazione della pressione intracranica.

L'analisi del liquido cefalorachidiano rappresenta un esame di notevole utilità nella diagnosi di molte malattie del sistema nervoso centrale, dal momento che qualsiasi alterazione del tessuto nervoso in prossimità della superficie a contatto con il liquido cefalorachidiano si riflette in modificazioni della composizione del liquido stesso.

Per sottoporre il liquido cerebrospinale alle analisi chimiche, batteriologiche, immunologiche e citologiche occorre prelevarne un campione, di solito attraverso la cosiddetta puntura lombare o rachicentesi che si pratica inserendo un ago nello spazio tra la 4° e la 5° vertebra lombare.

L'analisi della concentrazione di $A\beta_{42}$ e della proteina Tau e la determinazione combinata di questi marcatori presenti nel liquido cerebrospinale (effettuata tramite il metodo ELISA) permette di incrementare la sensibilità e la specificità della diagnosi fornendo un dato di laboratorio che, associato alla clinica del paziente, può aiutare il clinico ad individuare quali soggetti affetti da deficit cognitivi e da alterazioni neurologiche evolveranno verso AD o verso altre forme di demenza.

5. Analisi statistica

L'analisi statistica include il T-test (per individuare eventuali differenze tra le medie), il Chi quadro (per verificare le differenze tra i valori osservati e quelli attesi) e il coefficiente di correlazione di Pearson

Capitolo IV – Risultati

La presenza di atrofia frontale rilevata alla risonanza magnetica, correlava positivamente con la presenza di deficit di programmazione articolatoria ($\rho=0.520$; $P=0.015$) e l'agrammatismo ($\rho=0.920$; $P=0.011$).

Nessuno dei pazienti con atrofia parietale o temporale presenta agrammatismo, mentre per 4 pazienti del campione con atrofia prevalente frontale la produzione orale risulta agrammatica. La descrizione di stimoli visivi complessi appare clinicamente caratterizzata da una riduzione e semplificazione delle strutture grammaticali, i verbi, anche se presenti, appaiono in forme non declinate (generalmente all'infinito o alla terza persona singolare del presente indicativo), pronomi, preposizioni ed altre parole di classe chiusa tendono ad essere omessi; a volte l'ordine delle parole risulta alterato.

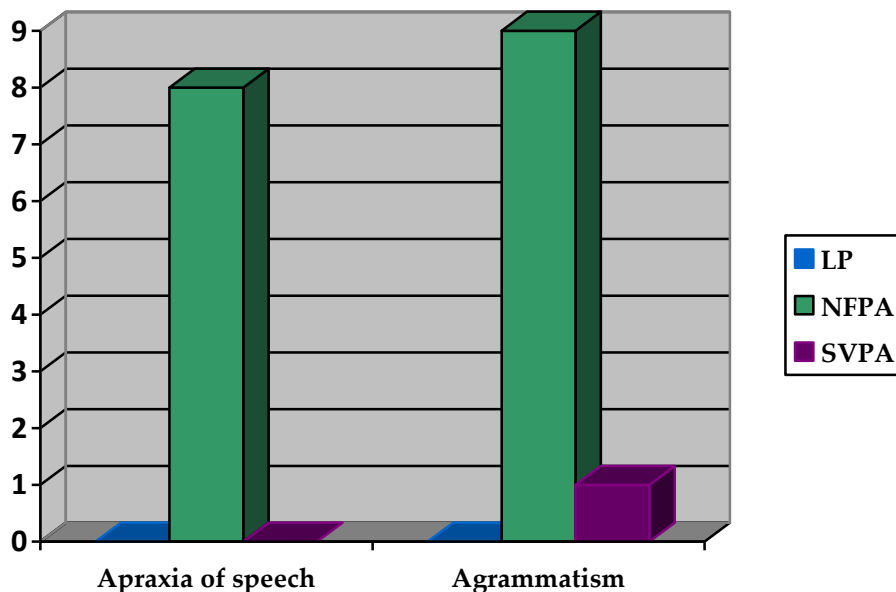


Grafico - Confronto della presenza di aprassia verbale ed agrammatismo tra i campioni LP, NFPA e SVPA.

Il campione mostra una correlazione positiva tra la presenza di atrofia temporale sinistra e la dislessia ($\rho=-0.703$; $P=0.024$). Nelle prove di lettura si rilevano diverse tipologie di errore:

- errori semantici: il paziente produce una parola semanticamente affine a quella presentata: ETA' – vita, SCRIVERE – leggere, VIA – strada;
- errori visivi: l'errore è caratterizzato dalla produzione di una parola ortograficamente simile a quella target: EMILIA – Amalia, FIGLIO – foglio, BROCCA – bocca;
- errori morfologici: in parole morfologicamente complesse l'errore è limitato al morfema mentre la radice lessicale è corretta: FIORISCE – fiorisco, SCRIVE – scrivere, ENTRANO – entrando;
- errori di lessicalizzazione: nella prova di lettura di non-parole, lo stimolo viene sostituito con una parola ortograficamente simile e di significato compiuto: PAGNA – Spagna, TOLI – toni, FIME – fine;
- sostituzione di funtori: QUELLO – questo, CHIUNQUE – qualcuno.

La presenza di aree atrofiche predominanti a livello temporale sinistro correla inoltre positivamente con punteggi patologici nella prova di denominazione di stimoli visivi (BNT) ($\rho=-0.395$; $P=0.043$), mentre non è stata rilevata nessuna correlazione significativa con la presenza di disgrafia ($\rho=-0.248$; $P=0.274$).

Tra gli errori più frequenti compiuti nelle prove di denominazione di stimoli visivi ci sono le anomie, spesso compensate da circonlocuzioni più o meno articolate (il paziente sostituisce la mancata produzione di una parola con una frase che la descriva, ad esempio: CUCCHIAIO – “quella cosa per mangiare la minestra” oppure “mangiare”), le parafasie fonemiche (il paziente produce un'altra parola con l'obiettivo più o meno conscio di avvicinarsi alla parola bersaglio, ad esempio: FORCHETTA – corchetta, CUSCINO – cutino, BOLLE – bolli), parafasie semantiche (il paziente

sostituisce la parola target con una di significato simile, ad esempio: TAVOLO – sedia, CANE – lupo, PENNA – matita); anche nel caso delle parafasie semantiche, come in quello delle parafasie fonemiche si può assistere al fenomeno delle *conduite d'approche*, cioè all'approssimarsi, tramite una serie di parafasie al bersaglio volto.

La presenza di atrofia a carico dell'emisfero parietale sinistro correla positivamente con punteggi al di sotto del range normativo ottenuti nelle prove di ripetizione, soprattutto nel caso di non parole e frasi complesse ($\rho=0.518$; $P=0.016$).

Tra gli errori più frequenti si rilevano la tendenza alla rielaborazione della frase e la confabulazione. Frequenti le parafasie semantiche, più che quelle fonemiche, le omissioni e le inversioni all'interno della struttura della frase. Nel caso delle non-parole si osserva una forte tendenza alla lessicalizzazione: lo stimolo viene sostituito con una parola ortograficamente simile ma con significato reale e senso compiuto: GHEPO – geco, TOLI – torri; molto frequenti nel compito di ripetizione di parole isolate risultano sia le parafasie semantiche che quelle fonemiche.

Nessuna correlazione significativa è stata rilevata tra la presenza di atrofia temporale ed il punteggio ottenuto alla prova valutante le capacità di scrittura ($\rho=0.248$; $P=0.274$). Neppure tra la compromessa capacità di comprensione, sia di parole isolate che di ordini di complessità crescente, ed il riscontro di aree atrofiche in sede temporale, sono risultate correlate significativamente ($\rho=0.208$; $P=0.204$).

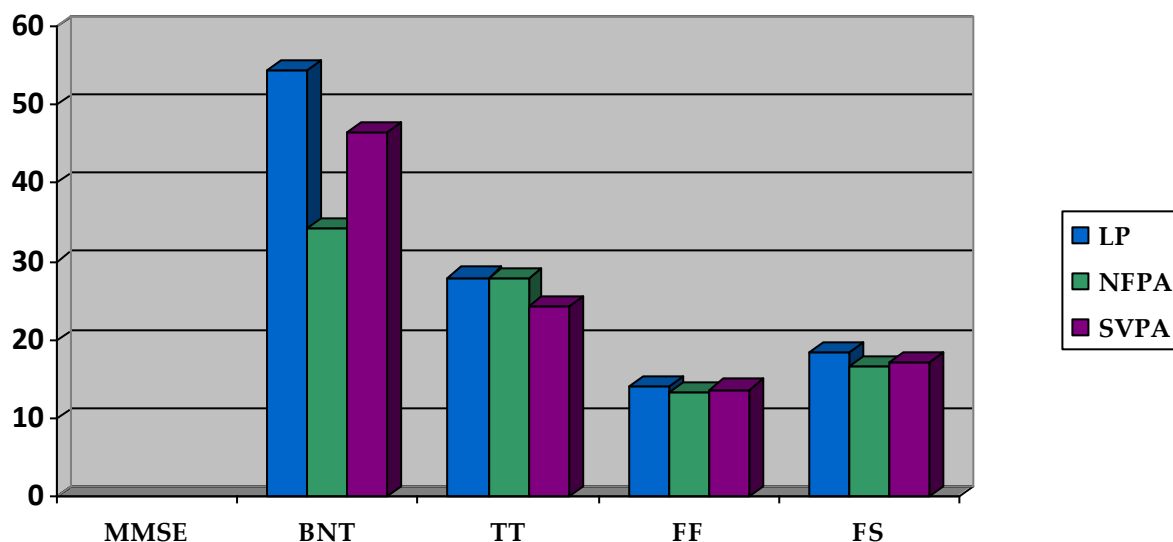


Grafico - confronto tra i punteggi ottenuti dai gruppi LP, NFPA e SVPA nelle prove neuropsicologiche somministrate.

Anche l'assenza di correlazioni significative offre comunque, alcuni interessanti spunti di riflessione; innanzitutto è possibile che la compromissione di tali funzioni cognitive (capacità di scrittura e comprensione), pur rappresentando uno tra i criteri cardine della diagnosi, si manifesti, in realtà negli stadi più avanzati della patologia e non nella fasi iniziali della progressione. La progressione e l'eventuale modificarsi di tali punteggi sarà dunque da verificare nel corso dei controlli longitudinali.

Tuttavia è anche possibile che non sia stata rilevata alcuna significatività perché probabilmente la numerosità del nostro campione non è sufficiente per raggiungere la soglia di significatività statistica.

Considerando l'intero campione è stata effettuata, inoltre, una correlazione tra i parametri liquorali ($A\beta_{42}$, Ttau e Ptau) e le cinque prove neuropsicologiche somministrate.

Utilizzando la correlazione di Spearman è emersa, nel campione di pazienti con NFPA, una correlazione significativa tra elevati valori di Ptau e presenza di agrammatismo ($\rho=0.620$; $P=0.025$) e aprassia verbale ($\rho=0.420$;

$P=0.018$); tra i soggetti con diagnosi di SVPA, invece, si è riscontrata una correlazione significativa tra valori elevati, sia di Ttau che di Ptau, e la compromissione della capacità di denominazione (punteggi deficitari al BNT) ($\rho=-0.580$; $P=0.015$). Nel campione dei soggetti con diagnosi di LPA, infine, non è emersa alcuna correlazione statisticamente significativa tra le due classi di marcatori.

Test	Cut off	Media LP	Media NFPA	Media SVPA
Token test	(v.n. > 29)	27.94	27.75	24.21
Fluenza semantica	(v.n. ≥ 25)	18.38	16.54	17.01
Fluenza fonemica	(v.n. ≥ 17)	14.11	13.18	13.63
Boston Naming Test	(v.n. > 43)	54.46	34.25	46.38

Conclusioni

Nel 2011 Gorno-Tempini delineò una nuova classificazione delle PPA e delle sue tre varianti, utilizzando come punto di partenza i criteri esistenti in letteratura (Mesulam, 2003) ma integrandoli alla luce delle informazioni fornite dalle più recenti strumentazioni disponibili (*neuroimaging*, dosaggio liquorale). Affinché la diagnosi di PPA sia verosimile, l'insorgenza del disturbo linguistico deve apparire insidiosa e dall'andamento ingravescente; l'afasia deve essere evidente sia nel linguaggio spontaneo che in seguito ad una valutazione neuropsicologica e deve rappresentare, almeno nella fase iniziale, il sintomo d'esordio, nonché il segno clinico più evidente. L'autonomia nelle attività di base ed in quelle strumentali della vita quotidiana deve essere preservata, ad eccezione di quelle attività strettamente correlate all'utilizzo del linguaggio. Tutte le altre funzioni cognitive dovrebbero risultare coinvolte solo successivamente, ma l'afasia rappresenterà comunque il deficit cognitivo più evidente per tutta la durata della malattia.

La classificazione in una delle tre possibili varianti (NFPA, SVPA e LPA) si sviluppa su tre differenti livelli d'indagine: quello basato sull'evidenza clinica e l'*assessment* neuropsicologico, quello supportato dalle tecniche di *neuroimaging* e quello attraverso l'analisi dei biomarcatori liquorali.

E' noto, infatti che il dosaggio alcuni indici liquorali (A β 42, Ttau e Ptau) e la presenza di aree atrofiche relativamente localizzate, abbiano un'alta sensibilità e specificità nell'individuare i soggetti con PPA e discriminarli dalla popolazione sana. Non è altrettanto noto, invece, se esistano marcatori neuropsicologici altrettanto efficaci.

Lo scopo della nostra ricerca è proprio questo: individuare test cognitivi

che più di altri siano predittivi nell'individuare la possibile presenza di PPA già nelle fasi iniziali della patologia. Si è partiti dalla consapevolezza che i domini cognitivi maggiormente compromessi siano la capacità di denominazione, la comprensione, la scrittura, la lettura, la ripetizione e la capacità di fruibilità lessicale. Si sono, infatti, selezionate cinque prove: la batteria di Milano II, per l'indagine delle competenze linguistiche, il Token Test, per valutare la comprensione di ordini verbali, le fluenze verbali, per indagare la fruibilità lessicale, il Boston Naming Test per la capacità di denominazione e il Mini Mental State Examination per l'efficienza cognitiva globale.

Analizzando la correlazione tra i tre diversi marcatori considerati (test neuropsicologici, localizzazione delle aree atrofiche e dosaggio liquorale) è emerso che la presenza di agrammatismo, e di aprassia verbale rappresentano i deficit neuropsicologici più sensibili per la diagnosi di NFPA già nelle fasi iniziali della patologia.

Punteggi al di sotto del range normativi, ottenuti nelle prove di ripetizione (sia di parole, non parole che di frasi complesse), rappresenta un buon predittore per la diagnosi di LPA.

Infine, punteggi patologici nelle prove di lettura (soprattutto di frasi) e di denominazione di stimoli visivi (Boston Naming Test) potrebbe essere un indicatore precoce per la diagnosi di SPA.

Obiettivo futuro sarà quello di ampliare il campione e proseguire con follow-up longitudinali a 6-8 mesi per delineare il progredire della patologia. Inoltre, per ciascuno dei test somministrati si cercherà di determinare dei valori soglia specifici per la diagnosi di PPA in modo da consentire la diagnosi differenziale con le altre forme di demenza e permetterne il pieno utilizzo diagnostico, già nelle fasi iniziali della malattia, soprattutto in contesti clinici in cui non sia possibile determinare i biomarcatori liquorali.

Riferimenti bibliografici

Amici S., 'An overview on Primary Progressive Aphasia and its variants'.
Behavioural Neurology 17 2006, 77–87.

Artero S., Tierney M.C., Touchon J., Ritchie K., 'Predictor of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study.'
Acta Psychiatrica Scandinavica 2003, 107: 390-393;

Baroni M. R., (2003), 'I processi psicologici dell' invecchiamento', Carocci (capitolo 4);

Becker J.T., (1988), 'Working memory and secondary memory deficits in Alzheimer's disease', *Journal of clinical and Experimental Neuropsychology*, 10: 739-753;

Basso, A., Capitani, E., Laiacona, M., (1987) *Functional Neurology*, 2, 189-194;

Basso A., Ciurli, Marangolo, (1990) *Esame del Linguaggio II*. Ed. OS

Benton L., (1987) M.A.E. 'Multilingual Aphasia Examination': Problems of tests construction in the field of aphasia. *Cortex*, 3: 32-58;

Blennow K., Hampel H., 'CSF marker for incipient Alzheimer's disease' *Lancet Neurology* (2003); 2: 605-13;

Caramazza A., (1988): 'Some aspects of Language Processing Revealed Through The analysis of acquired Aphasia: The lexical system'. *Ann.Rev. Neurol*,11:395-421;

De Renzi E., Vignolo L.A., (1962) 'The Token Test : a sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics'. *Brain*, 85: 665-678 ;

De Renzi E., Pieczuro A., Vignolo L.A., (1966) 'Oral apraxia and apraxia'. *Cortex* 2:50-73;

De Renzi E., Faglioni C., (1996) 'Apraxia'. In *Manuale di Neuropsicologia* a cura di Denes G.,Pizzamiglio L.,Ed. Zanichelli,Bologna ;

Delecluse F, Anderson AR, Waldemar G, et al., (1999) 'Cerebral blood flow in progressive aphasia without dementia: case report using 113xenon inhalation, technetium 99m hexamethylpropyleamine oxime and single foton emission computerized tomography'. *Brain*; 113(5): 1395-404.

Dubois B., Feldman H. H., Jacova C., DeKasky S.T., Barbergen-Gateau P., Cummings J., Delacourte A., Galasko D., Gauthier S., Jicha G.,Magura K., O'Brien J., Pasquier F., Robert P., Rossor M., Salloway S., Stern Y., Viesser P. J., Scheltens P.,(2007) 'Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria' *Neurology*, 6: 734-746;

Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.,(1975), 'Mini-Mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical' *Journal of Psychiatric Research* 12: 189-198;

Gorno-Tempini M.L. et al., (2005) 'Cognition and Anatomy in Three Variants of

Primary Progressive Aphasia'. *Ann Neurol*, 2004; 55(3): 335–346.

Gorno-Tempini M.L. et al., (2011) 'Classification of primary progressive aphasia and its variants'. *Neurol*, 2011; 335–346.

Graham J.E., Rockwood K., Beattie B.L. et al. 'Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population' *Lancet* 1997; 349: 1793- 6;

Grober E., Bushke H., 'Genuine memory deficit in dementia' *Dev Neuropsychol* 2006; 3: 13-36;

Hu Y. Y, He S. S., Wang X. C., et al., 'Elevated levels of phosphorylated neurofilament proteins in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients', *Neurosci Lett* 2002; 320: 156-60;

Jack C.R. Jr., 'Magnetic resonance imaging.' In: Petersen R.C. ed *Mild Cognitive Impairment : Aging to Alzheimer's Disease* New York: Oxford University Press. Inc., 2003: 105-32;

Kertesz A, Hudson L, Mackenzie IRA, et al. The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology* 1994;44:2065-72.

Larrieu S., Letenneur L., Orgogozo J.M., et al., 'Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population –based prospective cohort' *Neurology* 2002; 59: 1594-9;

Levy R., 'Aging-associated cognitive decline' *Int Psychogeriatric*, 1994; 6: 63-8;

Lawton M.P., Brody E.M., 'Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living.', *Gerontologist*, 9:179-186;

Masson 'DSM-IV Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali', 1999;

Masur D.M., Fuld P.A., Blau A.D., Tal L.J., Levin H.S., Aronson M.K., (1989) 'Distinguishing normal and demented elderly with selective reminding test.', *Journal of clinical and Experimental Neuropsychology*, 11: 615-630;

Mesulam, 'Primary Progressive Aphasia' *Ann Neurol* 2001; 425-432;

Mesulam MM, Grossman M, Hillis A, Kertesz A, Weintraub S. 'The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia'. *Ann Neurol* 2003; 54 (Suppl 5): S11;

Motter R., Vigo-Pelfrey C., Kholodenko D., et al., 'Reduction of betamyloid peptide-42 in the cerebrospinal fluid of patient with Alzheimer's disease' *Ann Neurol* 1995; 38:643-48;

McKhann G., et al., 'Criteri clinici (NINCDS-ADRDA) per la diagnosi di Malattia di Alzheimer' *Neurology* 1984; 34: 939-44;

Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, et al. 'Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia'. *Neurology* 2002; 58: 198-208;

Scheltens P., Fox N., Barkhof F., De Carli C., 'Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion.' *Lancet Neurology* 2002; 1: 13-21;

Snowden J.S., Goulding, P.J. y Neary, D., 'Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy'. *Behavioural Neurology*, 2, 1989; 167-182;

Snowden J.S. y Neary, D., 'Progressive language dysfunction and lobar atrophy'. *Dementia*, 1989 - 4, 226-231;

Spinnler H., Dalla Sala S., (1996), 'Il concetto di "Demenza" e l'approccio diagnostico SDAT essa', in Denes G., Pizzamiglio L., *Manuale di neuropsicologia. Normalità e patologia dei processi cognitivi* (seconda edizione), Zanichelli, (capitolo 30);

Spinnler H., Tognoni, G., (1987), 'Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici', in *The Italian Journal of Neurological Science*, suppl. 8;

Stuart A., Hamilton I.,(2000), 'The psychology of ageing, an introduction', Kingsley, London (3th edition).

Wepman E., Jones R., (1983) ' Language modalities test for aphasia'. Da Schindler O. *Breviario di patologia della comunicazione*. Vol.II parte 1.Ed. Omega,Torino;

Wernicke C., (2007) 'Der aphasische Symptomenkomplex'. Breslau, Cohn und Weigert, Cit. in Ladavas E. , Berti A., *Neuropsicologia*. Ed Il Mulino, Bologna.