

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO – BICOCCA

DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA E MEDICINA TRASLAZIONALE

Scuola di Dottorato in Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche

Dottorato di Ricerca in Neuroscienze – XXVI Ciclo



**CORRELATI DI NEUROIMAGING
FUNZIONALE DELL'APRASSIA NELLE
DEMENZE NEURODEGENERATIVE**

Tutore: Chiar.mo Prof. Ildebrando APPOLLONIO

Coordinatore Dottorato: Chiar.mo Prof. Guido CVALETTI

Tesi di Dottorato di:

Dott. Giorgio GELOSA

Matr. Nr. 027534

Anno Accademico 2012-2013

INDICE

CAPITOLO 1 – INTRODUZIONE.....	pag.	1
1 – Definizione e cenni storici.....		1
2 – Epidemiologia della sindrome corticobasale.....		3
3 – Genetica		3
4 – Anatomia patologica.....		5
5 – Criteri diagnostici clinici della CBS.....		8
6 – Clinica e cenni di fisiopatologia		12
6.1 – Sintomi motori		12
6.1.1 – Mioclono		12
6.1.2 – Distonia.....		13
6.1.3 – Rigidità Extrapiramidale.....		16
6.1.4 – Tremore		18
6.2 – Sintomi corticali		18
6.2.1 – Aprassia		18
6.2.2 – Sindrome dell'arto alieno (“alien limb syndrome”).....		25
6.2.3 – Levitazione		26
6.2.4 – Alterazioni della sensibilità corticale		26
6.2.5 – Acalculia		27
7 – Esami diagnostici.....		28
7.1– Indagini morfologiche.....		28
7.1.1 – TAC encefalo.....		28
7.1.2 – Risonanza magnetica (RM)		28
7.2 – Indagini funzionali		31
7.2.1 – SPET con ioflupano (DaTSCAN)		31
7.2.2 – [99mTc]ECD SPECT		31
7.2.3 – [11C]PK11195 PET.....		32
7.2.4 – [18F]DOPA PET.....		32
7.2.5 – [18F]FDG PET CEREBRALE.....		32
7.3 – Analisi biochimiche		36
7.3.1 – Esami biochimico-umorali e colturali		36
7.3.2 – Esame del liquor		36
8 – Diagnosi differenziale		37
9 – Terapia		41
CAPITOLO 2 – OGGETTO DELLO STUDIO		42
1 – Scopo dello studio.....		42
2 – Metodi.....		43
2.1 – Partecipanti.....		43
2.1.1 – Pazienti.....		43
2.1.2 – Controlli sani.....		44
2.2 – Batteria neuropsicologica e test dell’aprassia.....		45
2.3 – UPDRS (Parte III)(MDS, 2003).....		46
2.4 – [18F]FDG – PET cerebrale.....		47
2.5 – SPECT con ioflupano (DaTSCAN).....		49
2.6 – Analisi statistica.....		50

3 – Risultati.....	56
3.1 – Analisi sottocorticale (DATscan).....	56
3.1.1 – Caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei soggetti reclutati.....	56
3.1.2 – Correlazione DATscan-aprassia.....	59
3.2 – Analisi corticale (FDG-PET).....	64
3.2.1 – Caratteristiche sociodemografiche e cliniche dei soggetti sottoposti a FGD-PET cerebrale.....	64
3.2.2 – Analisi quantitativa (SPM).....	66
3.2.2.1 – Confronto tra gruppi: CBS < PCA.....	66
3.2.2.2 – Confronto tra gruppi: PCA < CBS.....	67
3.2.2.3 – Confronto tra gruppi: CBS < CONTROLLI.....	68
3.2.2.4 – Confronto tra gruppi: PCA < CONTROLLI.....	69
3.2.2.5 – Correlazioni corticali.....	70
4 – Discussione.....	71
5 – Bibliografia.....	79

Capitolo 1

INTRODUZIONE

1. DEFINIZIONE E CENNI STORICI

La sindrome corticobasale (CBS, corticobasal syndrome) è un disordine neurologico degenerativo caratterizzato da alterazioni delle funzioni corticali fronto-parietali (aprassia degli arti, “sindrome dell’arto alieno”, perdita delle funzioni corticali sensoriali, mioclono, *mirror movements*) e disfunzione dei gangli della base (sindrome acinetico-ipertonica ad esordio asimmetrico, rigidità e distonia), non responsivi al trattamento con L-dopa (Stamenova et al., 2009).

Il primo caso di CBS riportato in letteratura risale al 1925, quando Jean Lhermitte e colleghi descrissero in Francia un paziente di 72 anni, destrimane, che presentava un fine tremore intenzionale all’arto superiore sinistro ed ipertono plastico a carico di entrambi gli arti superiori, prevalentemente a destra. L’arto superiore destro inoltre assumeva, a riposo, una postura anomala, con gomito e polso in flessione (vedi **Figura 1**) e i muscoli si contraevano a “scatto” (Ballan et al., 1997). Il paziente non riusciva ad eseguire semplici gesti con il braccio destro, pur comprendendo la richiesta dell’esaminatore ed essendo in grado di spiegarla. Veniva inoltre riportato come egli fosse



Figura 1. *Il primo paziente affetto da CBS descritto da Lhermitte e colleghi nel 1925 (Ballan et al., 1997)*

infastidito dal suo braccio destro, avvertendolo “comme un corps étranger”, ovvero “come un corpo estraneo”. Il paziente non riusciva a riconoscere gli oggetti che venivano posti nella mano destra e non riusciva a distinguere quale dito venisse toccato dall’esaminatore. Presentava inoltre un deterioramento cognitivo di grado lieve-moderato, con deficit della memoria e labilità emotiva, necessitava di aiuto per camminare e aveva un’andatura con ampia base d’appoggio (Ballan et al., 1997).

Nel 1967 Rebeiz e colleghi descrissero tre pazienti (due donne, un uomo), di età fra i 59 e i 65 anni, che presentavano bradicinesia e rigidità agli arti superiori, sindrome dell'arto alieno, mioclono, distonia e difficoltà alla deambulazione. L'analisi anatomopatologica post-mortem evidenziò degenerazione cortico-dentato-nigrica, acromasia e rigonfiamento balloniforme neuronale e fu ipotizzato che si trattasse di una nuova entità nosologica (Rebeiz et al., 1967 e 1968). Successivamente, negli anni '80, vennero descritti altri casi simili, ma non vennero effettuati altri studi in merito a causa della sua estrema rarità (Watts et al., 1985).

Nel 1989 Gibb e colleghi introdussero il termine "degenerazione corticobasale" (CBD, corticobasal degeneration) per descrivere il quadro anatomopatologico riscontrato, sottolineandone le analogie con un altro disordine neurodegenerativo, la malattia di Pick, che condivide con la CBD la presenza a livello intracitoplasmatico dei "corpi di Pick", inclusioni basofile filamentose positive alla proteina tau, ma evidenziando anche il differente quadro clinico e la diversa localizzazione delle alterazioni istopatologiche già descritte da Rebeiz negli anni '60 (Gibb et al., 1989).

La definizione di CBS è pertanto una definizione clinica, alla quale corrisponde uno spettro eterogeneo di quadri istopatologici, tra cui la CBD. In molti casi sono stati infatti identificati quadri anatomopatologici atipici, caratteristici di altre patologie neurodegenerative, come la paralisi sopranucleare progressiva (PSP, progressive supranuclear palsy), la malattia di Alzheimer (AD, Alzheimer's disease), la malattia di Pick, la malattia di Creutzfeldt-Jacob (CJD, Creutzfeldt-Jacob disease), la degenerazione frontotemporale con inclusioni positive alla TDP-43 e all'ubiquitina e la demenza a corpi di Lewy (LBD, Lewy body disease) (Boeve, 2011).

Studi recenti di patologia molecolare hanno classificato la CBD nella famiglia delle taupatie, disordini neurodegenerativi in cui vi è iperfosforilazione della proteina Tau associata al microtubulo (MAP, Microtubule-Associated Protein), una proteina codificata dal gene MAPT. Inoltre sono state scoperte mutazioni a carico del gene MAPT, in particolare quelle associate all'omozigosi per l'aplotipo H1, che possono causare neuro degenerazione con un fenotipo clinico di CBS (Boeve et al., 2011).

2 – EPIDEMIOLOGIA DELLA SINDROME CORTICOBASALE

La CBS insorge tipicamente fra la sesta e ottava decade con età media di insorgenza intorno ai 63 anni (deviazione standard 7.7, range 45-75 anni) (Mahapatra et al. 2004). La durata media di malattia è di circa 7.9 anni. Non si sono osservate differenze significative né di incidenza né di prevalenza fra uomini e donne. Si stima inoltre che la CBS rappresenti circa il 4-6% di tutti i parkinsonismi, un gruppo di sindromi cliniche caratterizzate dal punto di vista motorio da tremore a riposo, rigidità e instabilità posturale, ed abbia un'incidenza dello 0.62-0.92/100.000 abitanti/anno e prevalenza di 4.9-7.3/100.000 abitanti/anno (Mahapatra et al. 2004).

3 – GENETICA

Nella maggior parte dei casi, la CBS è una malattia sporadica. Un recente studio ha analizzato l'anamnesi familiare, limitandosi ai parenti di primo grado, di 230 pazienti affetti da CBS e PSP, dimostrando che in 32/101 pazienti con CBS (31.7%) c'è un'anamnesi familiare positiva per malattie neurodegenerative: in 17 soggetti è stata riscontrata familiarità per sindromi parkinsoniane e nei rimanenti 15 per demenza. Si è scoperto inoltre che l'età di esordio della CBS non correlava con la presenza di familiarità per disordini neurodegenerativi. In maniera analoga, è stata indagata l'anamnesi familiare di 100 controlli sani, scelti in maniera casuale fra i parenti e i caregivers dei pazienti, e la percentuale di soggetti con una familiarità positiva per parkinsonismi o demenze era del 21.8%, inferiore in maniera significativa a quella del gruppo dei pazienti (Borroni et al., 2010).

Per quanto riguarda gli studi genetici nella CBS, finora sono state utilizzate due diverse strategie per la ricerca di possibili geni correlati allo sviluppo della malattia:

- studi di *linkage*, che coinvolgono i familiari delle persone affette
- studi di *associazione*, fra pazienti che non hanno ascendenti in comune

Le analisi genetiche hanno mostrato che mutazioni nel gene *MAPT* possono causare un quadro di CBS, con trasmissione autosomica dominante. Il gene *MAPT* è localizzato sul cromosoma 17q21 e codifica per la proteina tau associata ai microtubuli (*MAPT*, Microtubule-Associated Protein Tau), è formato da 16 esoni e,

tramite splicing alternativo degli esoni 2, 3 o 10, genera sei trascritti di mRNA che vengono tradotti nelle sei isoforme. Gli esoni 9-12 del gene codificano per sequenze ripetute che costituiscono il dominio legante i microtubuli, che svolge un importante ruolo nella funzione della proteina. Quando l'esone 10 viene eliminato, vengono generate sequenze 3R, mentre quando è presente, si genera la sequenza four-repeated (4R) (vedi **Figura 2**) (Caffrey and Wade-Martins, 2007). È stata ampiamente dimostrata un'associazione fra l'aplotipo H1 del gene MAPT e la presenza di CBS: questo è associato alla presenza di un'aumentata espressione dell'isoforma 4R della proteina tau, ma attualmente è considerato solo un fattore di rischio per lo sviluppo delle forme sporadiche (Borroni et al., 2010).

La letteratura riporta inoltre una famiglia in cui due soggetti erano affetti da FTD

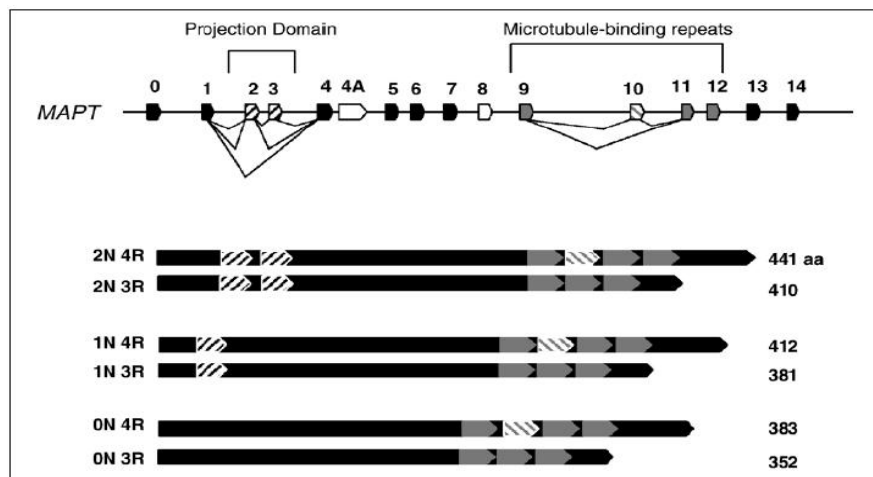


Figura 2. Il locus MAPT consiste di 16 esoni. In alto: gli esoni 2 e 3 codificano per il dominio di proiezione N-terminale (strisce nere). Gli esoni 9-12 codificano per un dominio di legame ai microtubuli (grigio). Gli esoni 4A e 8 (bianco) sono assenti nel SNC, ma l'esone 4A è espresso nel sistema nervoso periferico. In basso: le sei isoforme tau espresse nel sistema nervoso centrale adulto. (Caffrey and Wade-Martins 2007)

(padre) e CBS (figlio) e la cui analisi del genoma ha evidenziato una mutazione nell'esone 10 del gene MAPT (P301S). Questo caso è interessante in quanto è testimonianza di come una stessa mutazione possa dare origine a fenotipi clinici distinti (Bugiani et al., 1999). In una famiglia di origine cinese è stata invece trovata una forma di CBS associata a una mutazione de novo nel gene della progranulina GNR (IVS7+1G → A)(Kelley et al. 2009).

4 – ANATOMIA PATOLOGICA

Dopo i primi casi di CBD descritti da Reibez e Gibb, è ora noto come vi sia un'importante eterogeneità anatomopatologica alla base della diagnosi clinica di CBS. In particolare, in letteratura vi sono diversi studi post mortem in pazienti CBS che hanno riportato, con diversa frequenza, oltre alla CBD anche altri quadri anatomopatologici atipici come: AD, PSP, LBD, degenerazione frontotemporale con inclusioni citoplasmatiche positive per ubiquitina e TDP-43 (FTLD-TDP) o FUS (FTLD-FUS) e la CJD (Boeve, 2011). Questa molteplicità di quadri patologici indica come diverse proteinopatie-amiloidopatie, taupatie, TDPpatie, sinucleinopatie, malattie prioniche etc.– possano avere in comune lo stesso fenotipo clinico (Boeve, 2011). I meccanismi alla base di queste analogie cliniche all'interno di differenti quadri anatomopatologici non sono ancora stati compresi. La caratteristica patologica comune sembra essere la compromissione della corteccia parieto-frontale e delle sue proiezioni afferenti ed efferenti (Boeve e al., 2011). Tale eterogeneità è difficile da chiarire e nonostante siano stati proposti diversi criteri clinici per l'identificazione dei soggetti con CBD, nessuno di essi risulta altamente specifico. Per tale motivo gli autori sono concordi nel mantenere distinte le due entità, clinica ed anatomopatologica, mantenendo il termine CBS per definire il quadro clinico, ed usando CBD per definire il quadro anatomopatologico (Boeve et al., 2003).

Degenerazione Corticobasale (CBD)

La CBD è caratterizzata a livello anatomopatologico da atrofia della corteccia fronto-parietale con perdita neuronale, gliosi e deposizione di proteina tau a livello della sostanza grigia, della neocorteccia, dei gangli della base e del tronco encefalico (Dickson et al., 2002). L'esame istologico macroscopico evidenzia assottigliamento, talvolta asimmetrico, di tutti i giri corticali, che appare più marcato nelle regioni parasagittali, spesso con distribuzione peri-Rolandica. Tale perdita di sostanza riflette la perdita neuronale e l'astrogliosi. Il giro frontale superiore e i lobi parietali risultano più coinvolti rispetto al giro mediale e al giro frontale inferiore, mentre i lobi temporali e occipitali appaiono risparmiati (Dickson et al., 2002). Può essere evidente anche una perdita di volume a carico della sostanza bianca cerebrale nelle

aree affette; il corpo calloso appare spesso più sottile. Il braccio anteriore della capsula interna può mostrare assottigliamento, mentre altre zone della sostanza bianca, come i tratti ottici, le commessure anteriori ed i fornic, possono essere risparmiate (Litvan et al., 2000). È di raro riscontro un'atrofia a carico del ponte e del midollo allungato (Dickson et al., 2002). La substantia nigra appare costantemente pallida, mentre il pigmento neuromelaninico a livello del locus coeruleus è grossolanamente preservato (Dickson et al., 2002).

A livello microscopico la spongiosi superficiale o laminare è di frequente riscontro nelle zone affette; la degenerazione micro vacuolare in alcuni casi può estendersi a tutti gli strati della corteccia. L'astrocitosi prevale negli strati corticali superficiali e nel passaggio fra sostanza grigia e sostanza bianca. Con una distribuzione che ricalca l'atrofia corticale, la sostanza bianca cerebrale mostra perdita mielinica (Kouri et al., 2011). Le analisi istologiche microscopiche hanno evidenziato un abnorme accumulo della proteina tau associata ai microtubuli, sia a livello neuronale (es. filamenti neuronali) che gliale (es. placche astrocitarie, "coiledbodies" oligodendrogliali, etc.) (vedi **Figura 3.D**) (Kouri et al., 2011). In seguito a colorazione argentea o colorazione con tioflavina non si evidenziano né placche senili né grovigli neurofibrillari (NFT, neurofibrillarytangles) tipici invece dall'AD, ad eccezione di casi di sovrapposizione CBD-AD (vedi **Figura 3.B**) (Dickson et al., 2002). Nelle aree corticali affette i neuroni con rigonfiamento o ballonizzazione si ritrovano diffusamente negli strati terzo, quinto e sesto. I neuroni con rigonfiamento, "acromatici" o "balloniformi" (BN, ballooned neurons) (vedi **Figura 3.A**) sono considerati una delle caratteristiche istologiche più importanti della CBD. Con le colorazioni istologiche di routine i BN risultano da eosinofili ad amfofili e spesso risultano vacuolati. Il rigonfiamento citoplasmatico non è confinato al perikarion, ma può estendersi anche ai dendriti prossimali (vedi **Figura 3.A**). Alla periferia del citoplasma è riscontrata immunoreattività variabile alla proteina tau. I neuroni di piccole dimensioni degli strati corticali superiori risultano i più vulnerabili. Le inclusioni neuro fibrillari nei nuclei monoaminergici del tronco encefalico, come il locus coeruleus (vedi **Figura 3.C**) e la substantia nigra, sono di frequente riscontro nella CBD e sono simili ai NFT globosi riscontrati nell'AD e nella PSP; nelle prime

descrizioni istologiche della patologia queste inclusioni vennero definite “corpi corticobasali” (Gibb et al., 1989). Le inclusioni argirofile positive alla tau sono comuni nell’oligodendroglia e sono denominate: “oligodendroglia microtubular masses” (Yamada et al., 1995) o “coiled bodies” (vedi **Figura 3.C** e **3.D**) (Braak et al., 1989). Questi ultimi sono negativi per la alfa-sinucleina e negative o debolmente immunoreattive per l’ubiquitina (Dickson et al., 2002).

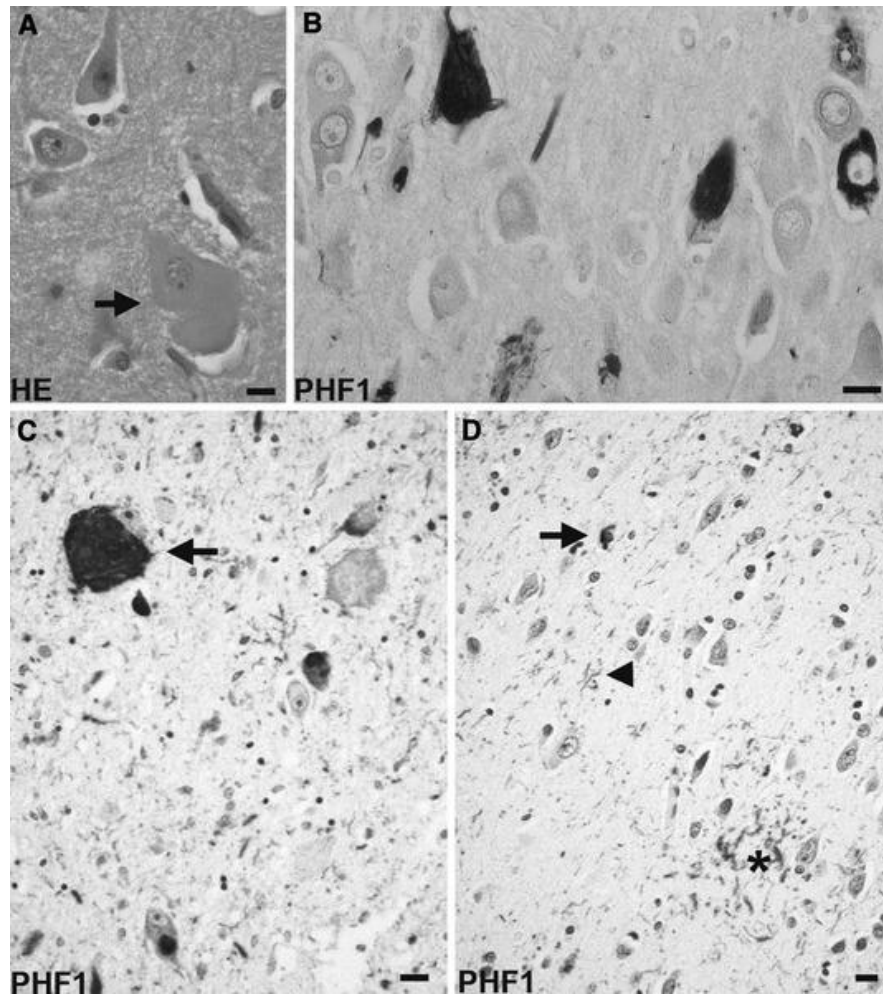


Figura 3. Reperti istopatologici di CBD. **A.** Neurone acromatico balloniforme (freccia) nel giro frontale mediale (HE). **B.** Grovigli neurofibrillari Tau-positivi nei neuroni piramidali dell'ippocampo. **C.** Groviglio neurofibrillare globoso (freccia) nel locus coeruleus. **D.** Placca astrocitica (asterisco), "coiled body" (freccia), e neurofilamenti (punta di freccia) nella lamina corticale profonda e nella sostanza bianca del lobo parietale. **B, C, D.** Immunoistochimica anti- tau fosforilata (Cairns., 2007).

5 - CRITERI DIAGNOSTICI CLINICI DELLA CBS

In letteratura non sono ancora presenti criteri clinici validati e concordati a livello internazionale per la diagnosi di CBS. Attualmente i più utilizzati sono: i criteri di Toronto (Lang et al., 1994), i criteri della Mayo Clinic (Boeve et al., 2003) e i criteri di Cambridge (Bak et al., 2008; Hodges et al., 2009). Si può osservare come tutti i criteri possono essere applicati indistintamente in uno stadio avanzato di malattia, mentre solo quelli di Cambridge sembrano avere un'applicazione clinicamente significativa anche in fase precoce. Ciò è dovuto alla maggior rilevanza attribuita alle alterazioni cognitive e linguistiche. I segni extrapiramidali, rigidità e distonia, sono elementi presenti in tutti i criteri, analogamente ai segni motori corticali. Una delle differenze è l'assenza di considerazioni sull'andamento temporale della malattia nei criteri di Toronto, mentre gli altri criteri evidenziano l'esordio rapido e l'andamento progressivo della sintomatologia. Nessuno dei criteri fornisce informazioni sull'età di insorgenza delle alterazioni cognitive e motorie, e non specifica se i segni e i sintomi inclusi siano precoci o tardivi. I criteri di Toronto sono gli unici che definiscono anche criteri di esclusione (Mathew et al., 2012).

➤ **CRITERI DI TORONTO**

CRITERI DI INCLUSIONE:

- Rigidità più un segno corticale (aprassia, funzioni corticali sensoriali o arto alieno)
oppure
- Rigidità asimmetrica, distonia e riflesso mioclonico asimmetrico

CRITERI DI ESCLUSIONE:

- Demenza precoce
- Paralisi dello sguardo verticale ad esordio precoce
- Tremore a riposo
- Disautonomie severe
- Risposta alla terapia con L-DOPA prolungata e sostenuta
- Lesioni riscontrabili all'imaging che indicano un altro processo patologico

➤ **CRITERI DELLA MAYO CLINIC**

CARATTERISTICHE PRINCIPALI:

- Esordio insidioso ed andamento progressivo
- Non altre cause identificabili (ad es. ictus, neoplasia)
- Alterazioni delle funzioni corticali (aprassia ideomotoria focale o asimmetrica; fenomeno dell'arto alieno; emineglect sensitivo o visivo; mioclono focale o asimmetrico; aprassia del linguaggio/afasia non fluente)
- Alterazioni extrapiramidali (almeno uno dei seguenti: rigidità focale o asimmetrica, in assenza di risposta alla levodopa; distonia focale o asimmetrica)

CARATTERISTICHE DI SUPPORTO:

- Disfunzioni cognitive lateralizzate o focali di diverso grado, con relativa conservazione di memoria e delle capacità di apprendimento
- Atrofia focale o asimmetrica visibile alla TC o alla RM, prevalente soprattutto a carico della corteccia parieto-frontale
- Ipometabolismo focale o asimmetrico alla PET o alla SPECT, soprattutto a livello della corteccia parieto-frontale e/o dei gangli della base e/o del talamo.

➤ **CRITERI DI CAMBRIDGE**

CRITERI OBBLIGATORI:

- esordio insidioso e progressione graduale; risposta di breve durata alla levodopa

CRITERI MAGGIORI E MINORI:

- **SEGNI MOTORI** (sindrome acinetico-ipertonica; mioclono focale o segmentale; distonia asimmetrica)
- **SEGNI CORTICALI SENSITIVO-MOTORI** (aprassia attuale; fenomeno dell'arto alieno; perdita delle funzioni sensitive corticali o discalculia)
- **IMPAIRMENT COGNITIVO** (alterazioni della parola e del linguaggio; alterazioni delle funzioni esecutive frontali; deficit visuospaziali)

Per la diagnosi di CBS il paziente deve soddisfare tutti i criteri obbligatori, due criteri maggiori e due criteri minori.

➤ **CRITERI DI ARMSTRONG**

Accanto ai criteri diagnostici specifici per la CBS, la diagnosi clinica si può avvalere anche del supporto dei criteri recentemente stilati da Armstrong per definire i cinque possibili fenotipi clinici correlati alla CBD (vedi **Tabella 1**). In questa revisione della letteratura sono stati analizzati 209 casi clinici di CBD accertata autopicamente, costituiti da case reports pubblicati in letteratura, e dati estratti da *brain banks* per individuare due set di criteri clinici, uno più specifico per individuare i casi di "CBS probabile", mentre l'altro, meno restrittivo, per "CBS possibile" che include anche altre taupatie non-CBD (Armstrong et al., 2013). La **Tabella 1** descrive i cinque diversi fenotipi clinici, con le relative caratteristiche.

➤ **CRITERI DI LITVAN PER LA DIAGNOSI DI CBD**

In uno studio clinico-patologico del 1997, Litvan e colleghi hanno quantificato l'accuratezza diagnostica della diagnosi clinica di CBS in circa 105 casi di disturbi neurodegenerativi (quali CBS, PD, PSP, DLB, MSA, CJD, parkinsonismo post-encefalitici, parkinsonismo vascolare, M. di Whipple). Sono state quindi calcolate la sensibilità, la specificità e il valore predittivo positivo delle valutazioni dei clinici, i quali non erano a conoscenza del dato post mortem. In questo modo Litvan ha potuto individuare nello specifico le caratteristiche cliniche che rappresentavano i fattori predittivi più affidabili per la diagnosi di CBD (Litvan et al., 1997).

I criteri individuati da Litvan sono i seguenti:

- Aprassia asimmetrica, s. extrapiramidale (rigidità, bradicinesia, tremore)
- Coinvolgimento corticale (fenomeno dell'arto alieno, perdita della sensibilità corticale sensoriale, neglectemisensitivo, deficit visuo-spaziali o mioclono).

SINDROME	CARATTERISTICHE
CBS PROBABILE	Presentazione asimmetrica di 2 fra: a) rigidità di un arto o acinesia; b) distonia di un arto c) mioclono artuale; associati a 2 delle seguenti caratteristiche: d) aprassia artuale o buccofacciale; e) deficit sensoriali corticali; f) fenomeno dell'arto alieno (più grave della semplice levitazione)
CBS POSSIBILE	Presentazione simmetrica di 1 fra: a) rigidità di un arto o acinesia; b) distonia artuale; c) mioclono artuale; associato a 1 delle seguenti caratteristiche: d) aprassia artuale o buccofacciale; e) deficit sensoriali corticali; f) fenomeno dell'arto alieno (più grave della semplice levitazione)
SINDROME FRONTALE COMPORTAMENTALE/ SPAZIALE	Presenza di 2 aspetti fra: a) disfunzioni esecutive; b) cambiamenti del comportamento o della personalità; c) deficit visuospatiali
AFASIA PRIMARIA PROGRESSIVA VARIANTE NON FLUENTE/ AGRAMMATICA	Eloquio faticoso e agrammatico associato ad almeno una delle seguenti caratteristiche: a) compromissione della comprensione di frasi/costrutti grammaticali o b) produzione di un eloquio distorto e impacciato (aprassia del linguaggio)
PARALISI SOPRANUCLEARE PROGRESSIVA	Presenza di 3 delle seguenti caratteristiche: a) rigidità assiale o degli arti, simmetrica, o acinesia; b) instabilità posturale o cadute; c) incontinenza urinaria; d) cambiamenti comportamentali; e) paralisi sopranucleare dello sguardo verticale o diminuzione della velocità delle saccadi verticali.

Tabella 1. Criteri diagnostici per la diagnosi dei 5 fenotipi clinici associati alla CBD (Armstrong et al., 2013)

6 – CLINICA E CENNI DI FISIOPATOLOGIA

La fenomenologia clinica della CBS può essere suddivisa in sintomi motori (mioclono, distonia, rigidità extrapiramidale, tremore), sintomi corticali a prevalente distribuzione parieto-frontale (aprassia, sindrome dell'arto alieno, levitazione, alterazioni delle funzioni sensoriali) e sintomi cognitivi (acalculia).

6.1 – Sintomi motori

6.1.1 – Mioclono

Si definisce mioclono (o *corea elettrica* secondo la definizione di Angelo Dubini, il primo che la descrisse nel 1846) una scossa muscolare improvvisa, di breve durata (tipicamente <100 ms) ad andamento irregolare o ritmico. Va distinto da altri disturbi del movimento come i tic, il tremore, la distonia ed i movimenti stereotipati di natura psichiatrica (**Tabella 2**) (Lozsadi, 2012). Con il termine positivo si indica il mioclono causato dalla contrazione di un singolo muscolo o di un gruppo di muscoli agonisti ed antagonisti, spesso in seguito ad uno stimolo ben identificabile. Nel mioclono negativo vi è invece transitoria (<500 ms) interruzione della contrazione muscolare tonica, con debolezza momentanea o perdita del tono posturale, come avviene ad esempio nell'asterixis (detto anche 'flappingtremor'), tipico di alcune epatopatie come la cirrosi (Lozsadi, 2012).

Myoclonus	Positive myoclonus <ul style="list-style-type: none"> • Active contraction of group of agonist and antagonist muscles followed by an inhibitory phase (figure 2) • Rarely vocal (causing hiccup) • Mostly <100 ms • Involuntary, non-suppressible • Often stimulus-sensitive
Negative myoclonus	<ul style="list-style-type: none"> • Brief loss of muscle tone • Less common
Tics	Often vocal; non-stereotyped; voluntarily suppressible
Tremor	Rhythmic, involuntary oscillatory movement of a body part; alternating contraction of agonist then antagonist muscles (figure 2); agonist and antagonist contractions may follow distinct rhythmicity
Dystonia	Complex movements; duration >100 ms
Psychogenic	Contraction always >50 ms; preceded by prefrontal Bereitschaft potential on EEG back-averaging; movements abate and stop with distraction; movements do not occur in sleep; often with other non-organic features
Clonic (and other) seizures	Rapid, rhythmic events; difficult to differentiate from myoclonic jerks (which are stand alone or arrhythmic); note that myoclonic jerks may comprise a part of other seizures, for example, generalised tonic-clonic seizures
Cataplexy	Brief (<2 min) atonia, triggered by laughter or other emotion; brainstem inhibition of muscle tone; muscle tone loss is gradual, rarely causing injury; associated with other narcolepsy features

Tabella 2. Diagnosi differenziale del mioclono (Lozsadi, 2012)

IL MIOCLONO NELLA SINDROME CORTICOBASALE

Il mioclono è una delle principali manifestazioni cliniche della CBS e si riscontra in circa il 50% dei pazienti. La sua presentazione clinica ha una distribuzione focale che interessa l'arto superiore (più raramente quelli inferiori) ed è associato ad altre manifestazioni a carico degli arti tipiche della CBS, come l'aprassia, la rigidità, la distonia ed il “fenomeno dell'arto alieno” (Caviness, 2003). Il mioclono che si associa alla CBS ricorre secondo uno schema ripetitivo ritmico quando vengono effettuati movimenti degli arti superiori (Thompson et al., 2000). Si associa anche tremore “a scatti” (“*jerkytremor*”) ed è stato segnalato un aumento nell'intensità del tremore che può precedere il mioclono (Lang et al., 1994). È di frequente riscontro il mioclono riflesso in seguito ad uno stimolo somatosensoriale (Caviness, 2003).

6.1.2 – Distonia

Le distonie sono un gruppo eterogeneo di disordini ipercinetici del movimento caratterizzati da contrazioni muscolari involontarie e protratte che causano movimenti a carattere torsionale e posture anomale. Le attuali classificazioni vengono effettuate in base all'eziologia, all'età di insorgenza e alla distribuzione topografica (Phukan et al., 2011).

Eziologia

- Distonie primarie

- * Distonie primarie o idiopatiche pure (primary pure dystonias): la distonia è l'unico segno clinico (escluso il tremore) e non sono presenti altri fattori esogeni o altre patologie ereditarie o degenerative. Esempi: distonie DYT1 e DYT6.
- * Distonie primarie plus (primary plus dystonias): la distonia si associa ad altri disordini del movimento. Esempi: distonia dopa-responsiva (DRD:DYT5 e distonia mioclonica (DYT11) (Phukan et al., 2011).
- * Distonie primarie parossistiche (primary paroxysmal dystonias): i movimenti distonici si verificano con modalità intermittente o accessuale. Si distinguono tre forme in relazione ai fattori di scatenamento: discinesia parossistica chinesigenica (PKD; DT9), distonia parossistica esercizio-indotta (PED) e la distonia non chinesigenica scatenata da sostanze (Phukan et al., 2011).

- * Distonie eredo-degenerative: la distonia rientra nell'ambito di un disordine neurologico eredo-degenerativo (es. Malattia di Wilson). (Phukan et al., 2011).

- *Distonie secondarie* (o sintomatiche): la distonia è il sintomo di una patologia neurologica identificata come una lesione cerebrale focale o in seguito all'esposizione a farmaci e/o a sostanze tossiche. Esempi: distonia da tumore cerebrale, distonia del periodo OFF nel PD (Phukan et al., 2011).

Età di insorgenza

- *Early onset* (giovanile): esordio prima dei 26 anni con coinvolgimento focale di un arto (inferiore o superiore) e successiva tendenza alla generalizzazione. Si associa frequentemente ad una maggiore progressione di malattia e ad un relativo minor coinvolgimento del distretto cranico (Phukan et al., 2011).
- *Late onset*: esordio generalmente dopo i 26 anni, a livello del distretto cervicale (inclusi i muscoli laringei), cranico o un arto. Tende generalmente a rimanere localizzata, rara tendenza a progressione e generalizzazione (Phukan et al., 2011).

Distribuzione (classificazione topografica)

1. *Focale*: è interessata una singola regione corporea (le palpebre nel blefarospasmo, la bocca nella distonia oromandibolare, la laringe nella distonia spasmodica, il collo nel torcicollo o l'arto superiore nel crampo dello scrivano e in altre distonie "occupazionali"). La maggior parte di esse rimane allo stadio focale o segmentale.
2. *Segmentale*: coinvolgimento di due o più distretti corporei contigui.
3. *Multifocale*: interessamento di due o più distretti corporei non contigui.
4. *Generalizzata*: compresenza di distonia segmentale crurale e di altri segni distonici di qualunque altro segmento, ovvero quando vengono interessati un arto inferiore ed un qualsiasi altro distretto corporeo.
5. *Emidistonia*: i segni distonici interessano un emisoma. Queste forme sono generalmente secondarie a lesione strutturale dei gangli della base controlateralmente all'emisoma coinvolto.

LA DISTONIA NELLA SINDROME CORTICOBASALE

La distonia nei pazienti affetti da CBS è stata descritta in circa il 59-83% dei casi (Rinne et al., 1994). È solitamente asimmetrica, coinvolgendo principalmente gli arti superiori, che si presentano con postura flessa e addotta, ed interessa anche la mano, definita “ad artiglio” poiché si caratterizza per iperestensione della prima falange ed estensione di quelle distali (Rinne et al., 1994).

In uno studio condotto da Stameleu e colleghi sono stati analizzati 404 casi di CBD accertati patologicamente, analizzandone la fenomenologia clinica (**Tabella 3**). Nella maggior parte dei pazienti dello studio l'esordio della distonia è avvenuto precocemente (entro i 2 anni dalla diagnosi) e si localizza prevalentemente all'arto superiore. La CBS si è dimostrato il fenotipo clinico di più frequente riscontro in quasi tutti gli aspetti analizzati, ad eccezione del blefarospasmo, prevalente nei pazienti con paralisi sopranucleare progressiva (PSP, 5/7 pazienti). È stata inoltre analizzata l'associazione tra distonia e gli altri sintomi tipici della CBS come sindrome acinetico-ipertonica, mioclono e aprassia e si è evidenziato che la maggioranza dei pazienti con distonia presentava anche mioclono (54/85 pazienti, 63.5%), mentre questo è stato osservato solo nel 4% dei casi senza distonia (Stamelau et al., 2012).

	Frequency	%	Phenotypes
Onset of dystonia after disease onset, years (n = 36)			
<2	19/36	52.8	CBS (15); PSP (4)
2-4	6/36	16.7	CBS (5); PSP (1)
>4	11/36	30.6	CBS (3); FTD (5); AD (1); PNFA (2)
Distribution of dystonia (n = 84)			
Blepharospasm	7	8.3	CBS (2); PSP (5)
Cervical dystonia	8	9.5	CBS (2); PSP (4); FTD (1); AD (1)
Lower limb	4	4.8	CBS (4)
Upper limb	65	77.4	CBS (57); PSP(5); FTD (1); AD (1); PNFA (1)

Abbreviations: PSP, progressive supranuclear palsy; CBS, corticobasal syndrome; PNFA, progressive nonfluent aphasia; PPA, primary progressive aphasia; AD, Alzheimer's disease; FTD, frontotemporal dementia.

Tabella 3. *Caratteristiche cliniche della distonia in 404 casi di CBD accertati autopticamente, suddivisi in base ai fenotipi clinici presentati dai pazienti (Stamelau et al., 2012)*

6.1.3 – Rigidità Extrapiramidale

L'ipertono extrapiramidale, o rigidità extrapiramidale, interessa in egual misura sia i muscoli agonisti che quelli antagonisti, per cui la resistenza opposta alla mobilitazione passiva è sempre uguale dall'inizio alla fine del movimento. Il muscolo disteso passivamente conserva la posizione raggiunta e per tale motivo questo tipo di rigidità è anche definita "rigidità a tubo di piombo". Durante la mobilitazione passiva si può osservare un altro fenomeno definito "troclea" o "fenomeno della ruota dentata", nel quale si succedono variazioni del tono, dando la sensazione all'esaminatore che a livello dell'articolazione esista una sorta di ruota dentata, che fa subire al movimento passivo arresti corrispondenti alle singole dentellature (fenomeno della ruota dentata di Negro, 1901). Questo fenomeno sarebbe dovuto ad un'esagerata sensibilità allo stiramento dei recettori tendinei del Golgi, con brevi reazioni di allungamento successive. La rigidità extrapiramidale è associata ad un aumento dei riflessi di postura elementari, cessa durante il sonno e la narcosi.

Fisiopatologia dei gangli della base

Il sistema extrapiramidale è costituito da un insieme di nuclei di sostanza grigia, definiti gangli della base, situati nella porzione ventro-mediale degli emisferi cerebrali e comprendenti il nucleo striato (costituito da nucleo caudato e putamen), il globo pallido, il nucleo subtalamico e la sostanza nera. I gangli della base sono dotati di una ricca rete di connessioni internucleari: lo striato e la sostanza nera presentano reciproche connessioni (vie nigro-striata e strio-nigrica), così come il pallido e il nucleo subtalamico. Le principali vie afferenti ai gangli della base raggiungono lo striato (ed in parte il nucleo subtalamico) dalle aree corticali (oltre che dai nuclei intralaminari talamici e dal tronco encefalico), mentre l'efferenza striatale è principalmente diretta al globo pallido, alla substantia nigra e, attraverso il talamo, alla corteccia frontale, motoria e pre-motoria. Le principali connessioni efferenti, organizzate somatotopicamente, originano dal pallido e dalla sostanza nera (pars reticolata) e sono dirette attraverso il talamo alla corteccia cerebrale, al collicolo superiore ed alla formazione reticolare. Il complesso delle connessioni estrinseche ed intrinseche dei gangli della base utilizza numerosi neurotrasmettitori (catecolamine, aminoacidi, peptidi), il più noto dei quali è rappresentato dalla dopamina (proiezioni

nigro-striatali a partenza dalle cellule pigmentate ricche di dopamina della pars compacta della sostanza nera, con terminazioni assoniche diffuse nel caudato e nel putamen). I gangli della base svolgono, attraverso il circuito cortico-striato-pallido-talamo-corticale, principalmente una funzione di controllo motorio. Secondo i modelli anatomico-funzionali di Alexander e Crutcher, lo striato costituisce la porzione afferente dei gangli della base che riceve dalla corteccia cerebrale proiezioni eccitatorie somatotopicamente organizzate; la via cortico-striata utilizza come neurotrasmettitore l'acido glutammico. Inoltre sono dirette allo striato le proiezioni dopaminergiche della pars compacta della sostanza nera (via nigro-striata) che rappresenta il principale sistema di modulazione. Lo striato contiene, oltre ad interneuroni colinergici, neuroni GABAergici che inviano le loro proiezioni al globo pallido (esterno ed interno) ed alla sostanza nera (pars reticolata) che costituiscono le più importanti stazioni efferenti, controllate a “feedback” dal nucleo subtalamico. L'output del sistema, infine, utilizza proiezioni GABAergiche inibitorie dirette principalmente ai nuclei talamici, in grado di modulare l'eccitabilità delle diverse aree corticali. La porzione afferente (putamen-caudato) ed efferente (pallido interno-sostanza nera reticolata) del sistema risultano connesse sia tramite proiezioni dirette (mediate da GABA e sostanza P ed attivate dai recettori dopaminergici D1) che tramite proiezioni indirette attraverso il pallido esterno e il subtalamo (mediate da GABA ed encefaline ed inibite dai recettori D2) (vedi **Figura 4**).

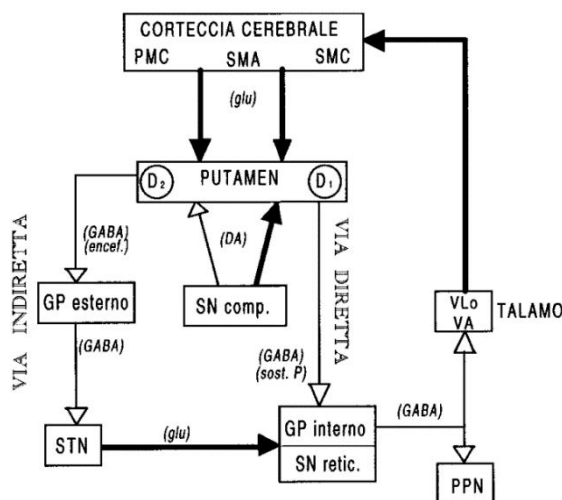


Figura 4. Rappresentazione dei circuiti neurali che mettono in comunicazione, tramite la via diretta e quella indiretta, i nuclei della base con la corteccia cerebrale.

6.1.4 – Tremore

Il tremore è un disturbo del movimento involontario, oscillatorio e ritmico che coinvolge una o più parti del corpo. Quando si manifesta a riposo in posizione antigravitaria, è aggravato dallo stress e dai compiti che richiedono attenzione (es. contare all'indietro), mentre diminuisce durante il movimento volontario dell'arto interessato. È tipico del PD e dei casi di tremore essenziale (ET, essential tremor) severo (Loeb et al., 2004). Quando il tremore compare nel corso di una contrazione muscolare necessaria al mantenimento di una postura si definisce posturale; se si manifesta durante un movimento volontario si definisce cinetico o d'azione (Loeb et al., 2003). Il tremore può essere un sintomo presente nei pazienti affetti da CBS ed è stato riportato in circa il 30 al 55% dei soggetti, risultando differente da quello presente in pazienti con PD. All'esordio può essere di tipo posturale o d'azione e solo in rari casi si presenta a riposo. Scosse semi-ritmiche di mioclono possono essere scambiate per un tremore a riposo, anche se il tremore stesso in alcuni casi può progredire verso il mioclono (Armstrong et al., 2011).

6.2 – Sintomi corticali

6.2.1 – Aprassia

L'aprassia [dal greco a- (privativo) e praxis (azione)] è un disordine del movimento volontario, sia su comando che su imitazione, che consiste nell'incapacità da parte di un soggetto di portare a termine l'esecuzione di un gesto, nonostante l'integrità dei sistemi motorio e sensitivo e l'assenza di problemi di coordinazione o di deficit di comprensione (Gross et al., 2008). Sono quindi da escludere come possibili cause: debolezza, acinesia, deafferentazione motoria, tono muscolare o postura anomali, disordini del movimento come tremore o corea, deterioramento cognitivo, deficit di comprensione o mancata collaborazione da parte del paziente (Petreska et al., 2007).

Storia e modelli cognitivi

Sin dall'inizio del XX secolo sono stati proposti numerosi modelli cognitivi per identificare le fasi della programmazione del movimento al fine di correlare le alterazioni riscontrate nei pazienti alle localizzazioni delle lesioni responsabili. Liepmann fu il primo, nel 1905, a supporre l'esistenza di un'"idea" del movimento

formata dalle rappresentazioni in termini di tempo, spazio e forma dell'azione da compiere che nei soggetti destrimani era localizzata a livello del lobo parietale sinistro. Ipotizzò l'esistenza di "engrammi cinestesico innervatori (ECI)" cioè di memorie dei comandi motori e delle rispettive sensazioni propriocettive che verrebbero attivati in blocco quando il paziente esegue un gesto abituale. In questo modo non è necessario coinvolgere processi attentivi e il gesto può venire svolto automaticamente. In base alla componente coinvolta dalla lesione, Liepmann distingueva tre tipi di aprassia: a. ideativa, che derivava dalla compromissione della "formula del movimento" (ad es. l'alterata integrazione di tutte le componenti che formano un determinato gesto), b. ideomotoria, da ricondursi alla mancata trasformazione del movimento in uno stimolo innervatorio appropriato, e infine c. mielocinetica, caratterizzata dalla perdita della memoria cinematica (cinestesica o innervatoria) innata (Petreska et al., 2007). In seguito Geschwind nel 1965 ha ipotizzato che il comando verbale per eseguire un movimento venisse elaborato a livello dell'area di Wernicke (un'area della corteccia cerebrale compresa fra il lobulo parietale inferiore e la prima e seconda circonvoluzione temporale, che corrisponde alla parte posteriore dell'area 22 di Brodmann ed è in grado di elaborare i suoni e associarli ai concetti, Bastiaanse et al., 2004) e da qui trasferito alla corteccia motoria omolaterale e alle aree premotorie deputate al controllo dei movimenti eseguiti con la mano destra, mentre l'informazione necessaria ad eseguire i movimenti con la mano sinistra veniva trasmessa alla corteccia di destra attraverso il corpo calloso. L'aprassia deriverebbe quindi da una disconnessione fra le aree deputate al controllo del movimento o da un'alterazione delle loro vie di comunicazione. Un limite di questo modello è che non spiega l'aprassia su comando non verbale (Petreska et al., 2007). All'inizio degli anni '90 Rothi e colleghi hanno proposto un modello formato da 3 componenti: un lessico gestuale di input che viene codificato da un sistema semantico e viene poi tradotto attraverso un lessico gestuale di output, per spiegare l'esecuzione dei gesti già noti, mentre il "nonlexical route" è alla base dell'imitazione di gesti nuovi o privi di significato. Questo modello è stato poi integrato da Cubelli nel 2000 (vedi **Figura 5**), aggiungendo il meccanismo di conversione visuo-motoria che servirebbe a trasformare l'input visivo

nell'appropriato programma motorio e il “gestural buffer” nel quale sarebbe presente una rappresentazione a breve termine dell'intera azione (Petreska et al., 2007). Secondo il modello di Cubelli, le varie componenti possono essere compromesse in maniera selettiva ed isolata e causare cinque diversi deficit dell'esecuzione o del riconoscimento di gesti. Un deficit del lessico dell'azione di input causerebbe un deficit denominabile agnosia per le pantomime, ovvero difficoltà nella discriminazione e nella comprensione di gesti mostrati in precedenza dall'esaminatore, ma con preservata capacità di compierli su comando verbale; un deficit del sistema semantico delle azioni causa “aprassia concettuale”, in cui l'imitazione è conservata, ma vi sono difficoltà nell'attribuire un significato ai gesti e nell'esecuzione degli stessi su comando. Nel caso di deficit del lessico dell'azione di output sarebbe risparmiata, rispetto all'aprassia concettuale, la capacità di comprensione dei gesti; un deficit nei meccanismi di conversione visuomotoria è alla base dell'aprassia di conduzione, che si traduce in un'incapacità ad imitare i gesti, in particolare quelli privi di significato; infine un deficit del gestural buffer porta alla compromissione di tutti i compiti esecutivi, su imitazione e su comando (Cubelli et al., 2000).

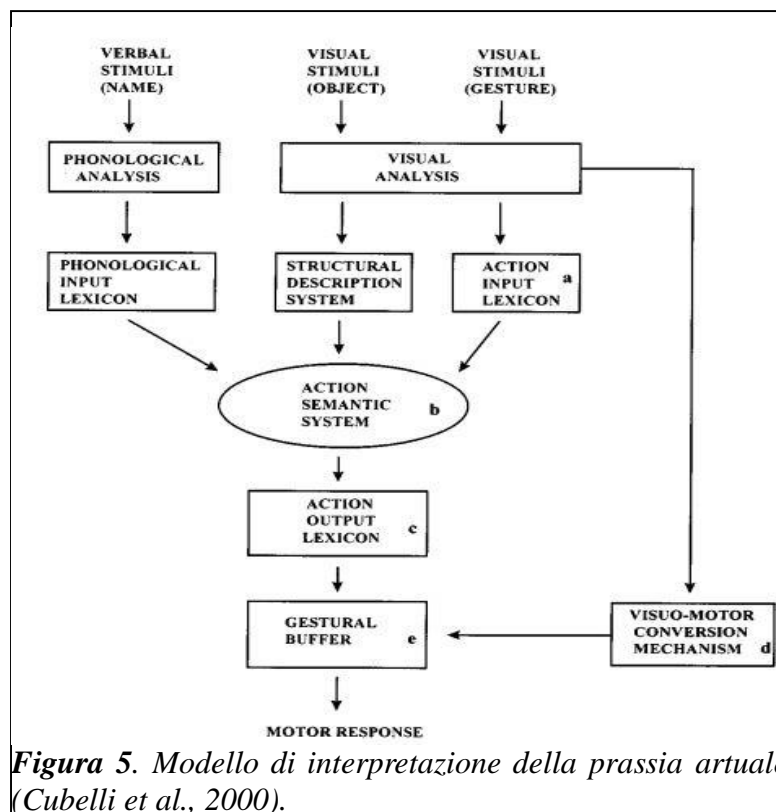


Figura 5. Modello di interpretazione della prassia attuale (Cubelli et al., 2000).

Classificazione dell'aprassia

La tassonomia dell'aprassia è estremamente ampia ed eterogenea. Nella letteratura medica sono presenti numerose classificazioni che prendono in considerazione diversi parametri, quali la sede anatomica della lesione (aprassie callosale, crociata e simpatica), il segmento corporeo interessato (aprassie buccofacciale, artuale o del tronco) o la funzione maggiormente compromessa (aprassie visuo-imitativa, tattile, visuomotoria, dell'abbigliamento, del linguaggio). Le tipologie di aprassia di più frequente riscontro nella pratica clinica e maggiormente studiate sono principalmente: l'aprassia ideativa, l'aprassia ideomotoria (le prime ad essere state descritte in quanto hanno fornito spunti per la successiva creazione di modelli interpretativi), l'aprassia costruttiva, l'aprassia mielocinetica, l'aprassia buccofacciale e l'aprassia del linguaggio (Petreska et al., 2007).

L'aprassia ideativa (AI) consiste nell'incapacità di usare singoli oggetti o compiere sequenze di azioni finalizzate (ad esempio, accendere una candela). Si è osservata in pazienti con estese lesioni a carico dell'emisfero sinistro, nelle demenze (AD in particolare) o in corso di delirium (Gross et al., 2008). La valutazione dell'AI si effettua con: test di utilizzazione degli oggetti, in cui si pone di fronte al paziente un oggetto di uso quotidiano e si chiede di mostrare come si utilizza (per es. un martello); test d'uso finalizzato degli oggetti, in cui si richiede l'esecuzione di un'azione complessa (per es. preparare il caffè); pantomime, nelle quali il paziente deve mimare l'uso di un determinato oggetto. Un'altra differenziazione riguarda l'esecuzione dei gesti transitivi, ovvero quelli che comportano l'uso di uno o più oggetti e i gesti intransitivi, ovvero atti motori senza l'ausilio di strumenti, che si dividono a loro volta in simbolici (es. segno della croce, saluto militare, ecc.) e non simbolici (privi di significato, es. porre la mano sul mento). La difficoltà mostrata dai pazienti non riguarda il riconoscimento degli oggetti, ma consiste in incapacità di utilizzarli in maniera appropriata. A dimostrazione di ciò è stato descritto in letteratura il caso di un paziente in grado di riconoscere uno spazzolino da denti, un cucchiaio ed un pettine e di saperli indicare su comando verbale dell'esaminatore, incapace però di utilizzarli in maniera appropriata, poiché mangiava utilizzando lo spazzolino da denti e si puliva i denti con il cucchiaio ed il pettine (Petreska et al., 2007).

L'aprassia ideomotoria (AIM) è definita come l'incapacità di tradurre la sequenza motoria conosciuta nel corrispondente programma motorio. A differenza dell'AI, in questo caso il paziente sa cosa fare, ma non sa come farlo; molti autori includono nella definizione di AIM anche l'incapacità di imitare i gesti eseguiti da un'altra persona. I pazienti che presentano AIM mostrano errori nel timing, nella sequenza d'azione, nell'ampiezza dei movimenti e nella posizione degli arti nello spazio. Spesso tendono ad utilizzare la loro mano o il loro braccio come se fosse l'oggetto in questione piuttosto che imitare i movimenti da compiere per usarlo (ad es. paziente che muove il dito come se fosse un coltello, piuttosto che mostrare come impugnare un coltello per tagliare). Caratteristica peculiare dell'AIM è la dissociazione automatico-volontaria: i pazienti sono in grado di eseguire le stesse azioni spontaneamente nella loro vita quotidiana (ad esempio quando entrano in chiesa sono in grado di farsi il segno della croce), ma diventano incapaci quando viene chiesto loro di eseguirle su comando verbale. Mostrano una compromissione più lieve durante l'imitazione dei movimenti eseguita da un altro soggetto oppure quando l'oggetto da utilizzare viene presentato alla vista (Petreska et al., 2007). Alcuni studi hanno mostrato AIM in seguito a lesioni focali o malattie neurodegenerative che interessano l'emisfero destro: nel primo caso si assiste in genere ad aprassia ipsilesionale, mentre nel secondo la compromissione è bilaterale (Wheaton et al., 2008). Uno dei test utilizzati nella pratica neuropsicologica è quello ideato da De Renzi: la prima parte esamina la presenza di aprassia a livello delle dita, mentre la seconda parte a livello della mano e del braccio (vedi appendice).

L'aprassia costruttiva è stata descritta originariamente da Kleist nel 1934 come "l'incapacità di eseguire una costruzione" poiché i pazienti ai quali viene diagnosticata non sono in grado di disegnare oggetti, copiare immagini o costruire figure composte da elementi che si ripetono (ad es. griglie). Il danno sembra interessare entrambi gli emisferi e ciò riflette la perdita delle componenti dei processi percettivi e delle fasi di programmazione e di coordinazione delle relazioni fra gli elementi dello spazio (Petreska et al., 2007). Le lesioni si localizzano a livello parieto-occipitale e più raramente frontale. Come già accennato, durante la valutazione viene chiesto al paziente di copiare una figura, eseguire un disegno a memoria (ad es. un fiore) o assemblare oggetti complessi.

L'aprassia mielocinetica è l'incapacità di eseguire movimenti accurati con gli arti, in particolare con le estremità distali; il paziente risulta goffo e maldestro, per tale ragione può essere confuso con la bradicinesia da disturbi extrapiramidali. Viene spesso osservata nell'arto controlaterale all'emisfero interessato dalla lesione, indipendentemente dal lato. A differenza dell'AIM, non è presente dissociazione automatico-volontaria (Gross et al., 2008).

L'aprassia buccofacciale (OFA, orofacial apraxia) indica l'incapacità di eseguire movimenti su comando utilizzando il viso, la bocca, la lingua, la faringe e la laringe. I correlati anatomici sembrano essere le lesioni a carico del lobo frontale inferiore e della sostanza bianca a livello frontale, dell'insula e dei gangli della base. Analogamente all'AIM è presente dissociazione automatico-volontaria e alcuni autori hanno ipotizzato che l'aprassia buccofacciale fosse un sottotipo particolare di AIM, mentre altri studi evidenziano chiaramente una distinzione fra le due entità (Gross et al., 2008). Il test maggiormente utilizzato nella pratica clinica per valutare questi pazienti è ideato da Della Sala e Spinnler e consiste in due parti: nella prima si esamina la parte superiore del volto (fronte, occhi e naso), nella seconda quella inferiore (guancia, labbra, denti e gola) (vedi appendice).

L'aprassia nei disordini neurodegenerativi

Per quanto riguarda i parkinsonismi atipici (PSP, DLB e MSA) i dati disponibili in letteratura sono condotti su numeri ristretti di pazienti. Gli studi effettuati sui pazienti con PSP evidenziano compromissione lieve delle abilità prassiche, mostrando prevalentemente OFA, soprattutto se paragonata a quella presente in altri parkinsonismi atipici, in particolare nella CBS. Alcuni autori suggeriscono che il riscontro di un'aprassia di grado moderato-severo in un paziente con PSP possa addirittura portare a rivedere la diagnosi iniziale. Uno studio che confrontava pazienti affetti da DLB e AD ha mostrato una prevalenza maggiore di aprassia costruttiva nei pazienti con DLB e di aprassia ideativa in quelli con AD. Le performances ottenute dai pazienti DLB erano sovrapponibili invece a quelle dei pazienti PD associato a demenza. Nonostante i pochi dati presenti in letteratura, gli studi effettuati in pazienti MSA non hanno evidenziato compromissione delle funzioni prassiche (Zadikoff et al., 2005).

L'aprassia nella CBS

L'aprassia è uno dei sintomi riscontrati più frequentemente nei pazienti affetti da CBS e si stima che sia presente in circa il 70-80% dei soggetti. Tutti i dati presenti in letteratura si riferiscono a studi condotti su un numero ridotto di pazienti, sia per la bassa prevalenza della CBS sia perché l'aprassia è spesso misdiagnosticata, soprattutto nelle fasi iniziali di malattia (Stamenova et al., 2009). Le tipologie di aprassia riscontrate più frequentemente nei pazienti affetti da CBS sono: aprassia artuale, aprassia mielocinetica e aprassia buccofacciale. Per quanto riguarda le differenze di performance nelle pantomime e nei gesti su imitazione in pazienti con CBS, i dati sono contrastanti: alcuni studi registrano una performance migliore nei gesti su imitazione, mentre altri, condotti su un numero maggiore di individui, mostrano risultati opposti. Per quanto riguarda la capacità di utilizzare gli oggetti, uno studio che ha confrontato pazienti con ictus e pazienti con CBS ha evidenziato che questi ultimi mostrano difficoltà nella coordinazione delle articolazioni e negli aspetti spaziotemporali, mentre i pazienti con ictus risultavano compromessi nella pianificazione dei movimenti (Stamenova et al., 2009). I pazienti CBS eseguono con difficoltà sia i gesti transitivi sia intransitivi, anche se alcuni studi clinici hanno registrato performance lievemente peggiori nei gesti transitivi. Altri autori concordano sul fatto che non vi siano differenze di abilità fra i gesti significativi e non significativi (Stamenova et al., 2009). L'aprassia mielocinetica nella CBS interessa prevalentemente le estremità superiori e si presenta solitamente unilaterale con debolezza e impaccio motorio (Stamenova et al., 2009). Vi è infine discordanza fra gli autori in merito all'OFA nei pazienti CBS, in quanto vengono osservate anomalie nell'esecuzione di sequenze motorie complesse che interessano tale distretto, ma non tutti gli autori concordano nel definirle delle vere e proprie "aprassie"; quando è presente l'OFA si rende manifesta ad uno stadio avanzato di malattia (Stamenova et al., 2009).

6.2.2 – Sindrome dell'arto alieno (“alien limb syndrome”)

Nel fenomeno dell'arto alieno l'arto superiore è percepito come “estraneo” dal paziente o si muove secondo una propria “volontà”, intesa come se il braccio avesse una sua “autonomia”, indipendentemente dalla volontà del paziente. La prima descrizione di questo fenomeno risale al 1908, ma venne poi enfatizzato solo nel 1972, quando Brion e Jedynak descrissero il caso di una “main étrangère”, ovvero una “mano estranea”. Essi supposero che si trattasse di una sindrome da disconnessione sensitiva e, in maniera più specifica, un segno di disconnessione callosale, notando che i pazienti non riconoscevano la loro mano quando entrambe le mani venivano poste al di fuori della visuale del paziente (ad es. dietro la schiena o con il paziente ad occhi chiusi). Il termine “alieno” fu introdotto da Bogen nel 1979, che ampliò la definizione per includere anche movimenti indesiderati. Nei decenni seguenti si è cercato di caratterizzare meglio questo fenomeno, studiandolo anche nell'ictus (Kikkert et al., 2006), nella CBS (Josephs et al., 2004), nella PSP (Barclay et al., 1999), nell'AD (Ball et al., 1993) e nella CJD (Rubin et al., 2012). Denny-Brown e colleghi descrissero il fenomeno della levitazione in pazienti con lesioni a carico dei lobi parietali, mentre Riley e colleghi notarono in uno dei primi casi di CBS descritti che il fenomeno dell'arto alieno era simile a quello associato a lesioni dell'area motoria supplementare (Riley et al., 1990). Il fenomeno dell'arto alieno può manifestarsi anche agli arti inferiori (Hu et al., 2009). La sindrome dell'arto alieno *frontale* è caratterizzata da grasping e manipolazione compulsiva di oggetti e si manifesta solo nella mano dominante, in seguito a danno delle strutture mediali frontali dominanti e della parte anteriore del corpo calloso, risultato di un riflesso esploratorio prominente da parte della mano dominante con conseguente mancanza dell'inibizione dell'arto dal lobo frontale non dominante. Un'altra variante è definita come “sindrome della mano aliena callosale” o “aprassia callosale”, caratterizzata da conflitto intermanuale. Studi recenti hanno descritto il fenomeno dell'arto alieno in associazione a rigidità, aprassia, alterazioni corticali sensoriali e neglect, definendola come “sindrome posteriore dell'arto alieno”, riportata anche nella CBS (Josephs et al., 2004). La sindrome dell'arto alieno in pazienti affetti da CBS si associa più frequentemente ad elevazione dell'arto e a posture anomale, a differenza di quello che si osserva in pazienti con lesioni a livello corticale frontale o del corpo calloso.

6.2.3 – Levitazione

La levitazione spontanea dell'arto è un raro segno neurologico che può comparire in lesioni a carico del lobo parietale (Denny-Brown et al., 1952) o in pazienti con sindrome dell'arto alieno. La letteratura riporta pazienti affetti da ictus parietale sinistro che presentavano una sindrome motoria caratterizzata da levitazione lenta o deviazione laterale dell'avambraccio quando veniva chiesto loro di stendere entrambe le braccia davanti a sé. È stato osservato che il braccio destro mentre si trova in posizione supina, levita lentamente e si associa tremore delle dita omolaterali (Gondim et al., 2005). Distrarre il paziente, ad esempio parlandogli o facendogli eseguire altri movimenti, non interferisce con la levitazione. Inoltre la levitazione non può essere rallentata, ma solo interrotta bruscamente da movimenti volontari intensi ed opposti (Ghika et al., 1998).

6.2.4 – Alterazioni della sensibilità corticale

Le manifestazioni dovute all'alterazione della sensibilità corticale sono l'agnosia tattile, definita anche stereoagnosia, e l'agrafesia (o dermolessia) (Mridula et al., 2009). L'agnosia tattile consiste nell'incapacità di riconoscere gli oggetti con il tatto (senza l'aiuto della vista), in assenza di disturbi della sensibilità somestesica o di astereognosia. Per valutarla, si invita il malato a riconoscere ad occhi chiusi un oggetto che gli viene posto sulla mano. La presenza di questo deficit non ha un vero e proprio valore localizzatorio, poiché si può osservare sia in presenza di lesioni parietali (aree sensitive), che in presenza di lesioni delle vie sensitive (vettrici della sensibilità ipercritica) a qualsiasi livello, dai recettori periferici ai nervi, alle radici posteriori, al midollo spinale. Wernicke ha proposto una distinzione fra deficit dell'identificazione primaria e secondaria. Nel primo caso il paziente non riesce a descrivere caratteristiche tattili degli oggetti come la forma, la grana, la compattezza, etc. Nel secondo caso invece il paziente è in grado di riconoscere le caratteristiche sensoriali dell'oggetto, ma non riesce a stabilire di che oggetto si tratti. Ad esempio, è riportato in letteratura il caso di un paziente che presentava una sensibilità elementare intatta e non presentava l'agnosia, ovvero l'incapacità di riconoscere il materiale di cui è costituito un oggetto, o morfoagnosia, ovvero incapacità ad individuare la forma di un oggetto, ma non

riconosceva il significato funzionale degli oggetti presentati nella sua mano destra. Si ritenne che si trattasse di una agnosia tattile associativa dovuta ad una lesione del giro angolare e delle fibre callosali sottostanti, del fascicolo longitudinale inferiore sinistro e di quello arcuato, tutte fibre che connettono le aree somatosensoriali di sinistra con la memoria semantica localizzata nella corteccia temporale mediale. Il substrato anatomico di questo disturbo è localizzato nella corteccia parietale postero-inferiore (giro angolare) (Rusconi et al., 2010).

Con il termine grafestesia si definisce l'abilità di riconoscere simboli, lettere o numeri scritti con una penna sulla cute. Il termine deriva dal greco “grapha” (scrittura) e “aisthesis” (percezione). La grafestesia richiede l'attivazione dei recettori sensoriali presenti a livello della porzione di cute sfiorata dall'esaminatore e la trasmissione di queste informazioni dal sistema nervoso periferico al SNC. Il SNC deve quindi integrare l'input e attivare le appropriate rappresentazioni grafiche. Si ritiene che i pazienti con CBS abbiano un'alterata memoria di lavoro per quanto riguarda il riconoscimento di stimoli tattili in movimento, che dipenderebbe da una compromissione della rappresentazione del movimento a livello corticale (Drago et al., 2010).

6.2.5 – Acalculia

L'acalculia, o discalculia acquisita, è definita come la perdita della capacità di eseguire compiti di calcolo conseguente ad una patologia cerebrale. In una recente review è stato riportato che i pazienti non afasici affetti da CBS presentavano difficoltà nelle addizioni fra numeri a singola cifra sia scritte che eseguite verbalmente e una compromissione della capacità di confronto fra coppie di numeri, deficit che sembrano associarsi ad atrofia corticale a livello della corteccia parietale (Halpern et al., 2007). In pazienti CBS è stato riscontrato un punteggio basso anche al “Dot-counting test”, test neuropsicologico nel quale viene chiesto al paziente di contare il numero di punti presenti su un foglio e di fornire la risposta il più velocemente possibile poiché il punteggio viene calcolato considerando anche il numero di secondi impiegati dal soggetto per rispondere ad ogni item (Halpern et al., 2004).

7 – ESAMI DIAGNOSTICI

7.1– Indagini morfologiche

7.1.1 - TAC encefalo

Nella seconda metà del XX secolo è stata introdotta la tomografia computerizzata (TC), una metodica di imaging che consente di visualizzare sia le strutture corticali cerebrali sia quelle sottocorticali, in base alla diversa densità dei tessuti presi in esame. La TC cerebrale nell'ambito dello studio e della caratterizzazione delle demenze viene tuttora utilizzata in ambito clinico per la visualizzazione e la localizzazione dell'atrofia cortico-sottocorticale e come diagnosi di esclusione di altre patologie cerebrali.

7.1.2 – Risonanza magnetica (RM)

Le nuove tecniche di risonanza magnetica (RM), introdotte negli anni '80, hanno permesso di ottenere una risoluzione e accuratezza diagnostica superiori alla TC, che ne ha permesso l'applicazione sia in ambito clinico sia per studi di ricerca, morfologici e funzionali. L'atrofia corticale è un reperto di costante riscontro nei pazienti affetti da CBS; nell'81% dei casi è asimmetrica e controlaterale all'emisoma maggiormente affetto. Non si presenta in maniera uniforme a livello della corteccia cerebrale: è solitamente più pronunciata nei lobi frontali e parietali mentre è di grado più lieve nei lobi temporali e frontale anteriore; è di raro riscontro a livello occipitale. Uno studio RM in 16 pazienti CBS ha evidenziato atrofia a livello del peduncolo cerebrale in 7 pazienti e tutti i pazienti mostravano segni piramidali congrui. Inoltre in 8 pazienti è stata riscontrata atrofia a carico del tegmento mesencefalico, in 3 di essi vi era di paralisi dello sguardo verticale CBS. Il corpo calloso era atrofico nel 94% dei casi (15 pazienti) (Koyama et al., 2007) (vedi **Figura 6**).

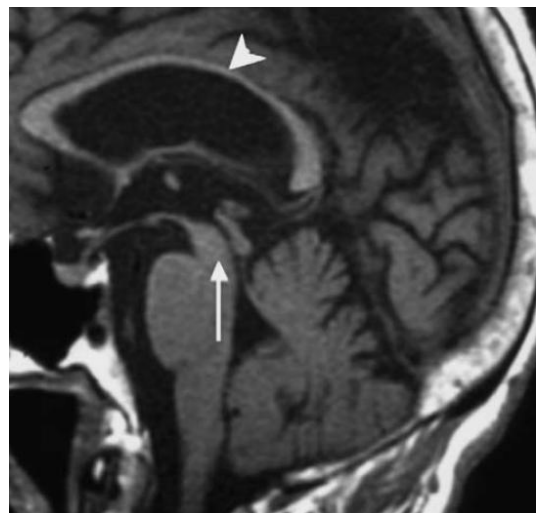


Figura 6. Immagine T1-pesata di una paziente di 62 anni affetta da CBS. Si evidenziano atrofia del corpo calloso (punta di freccia) e del tegmento mesencefalico (freccia)(Koyama 2007)

Il riscontro di atrofia asimmetrica a carico del peduncolo cerebrale in assenza di cambiamenti di segnale a livello del CST in un paziente con parkinsonismo asimmetrico, alterazioni corticali superiori e demenza, consente di porre il sospetto diagnostico di CBS (Koyama et al., 2007). L'atrofia a livello del tegmento mesencefalico è più facilmente evidenziabile nelle immagini in proiezione sagittale; in questi casi non è raro che i pazienti affetti da CBS mostrino anche clinicamente paralisi dello sguardo verticale e ciò rende maggiormente difficoltosa la diagnosi differenziale con la PSP (Boeve et al., 2003), condizione in cui vi è analogo riscontro di atrofia mesencefalica (Oba et al., 2005) (**Figura 7.C**). In un caso di CBD accertata istologicamente le immagini T2-pesate e FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) hanno mostrato iperintensità regionale asimmetrica della sostanza bianca frontale bilateralmente, prevalentemente controlaterale rispetto all'emisoma maggiormente affetto clinicamente. Questa caratteristica sembra riflettere la progressione della degenerazione neuronale, in particolare evidenziano la demielinizzazione secondaria alla perdita assonale (Doi et al., 1999) (**Figura 7E,F**). L'eterogeneità istopatologica della CBS si riflette anche a livello dell'imaging RM; in un recente studio eseguito comparando quattro gruppi di pazienti affetti da CBS-TDP, CBS-CBD, CBS-PSP e CBS-AD è stato dimostrato che il quadro MR differisce nei pazienti con CBS in base alla patologia che si associa ad essa. I pazienti che presentano CBS associata a mutazione della proteina TDP 43 (CBS-TDP) presentavano atrofia prevalentemente a carico della corteccia prefrontale, il che correla con le alterazioni del comportamento e le disfunzioni esecutive evidenti in questi pazienti, e dei lobi temporali posteriormente, in maniera più marcata nell'emisfero dominante rispetto a tutti gli altri gruppi di pazienti affetti da CBS. Nello stesso studio il gruppo di pazienti CBS-AD presentava una perdita di sostanza grigia prevalentemente a livello posteriore, con coinvolgimento dei lobi parietali, temporali posteriori e occipitali, e risparmio dei lobi temporali mediali; inoltre la CBS-AD, rispetto alla CBS-CBD o CBS-PSP, mostrava una maggior atrofia nelle regioni temporoparietali. I gruppi CBS-CBD e CBS-PSP hanno mostrato una perdita neuronale meno diffusa rispetto agli altri gruppi poiché si localizzava prevalentemente a livello della corteccia premotoria, del lobo frontale superiore posteriore e dell'area supplementare motoria. Il grado di perdita neuronale era

inferiore nel gruppo CBS-PSP e la parte inferiore del lobo frontale era coinvolto solo nei pazienti CBS-CBD. Non sono state riscontrate alterazioni nella sostanza grigia a livello del tronco encefalico nei pazienti con CBS-PSP, sebbene vi sia il riscontro di alterazioni istopatologiche in tale sede; ciò riflette il maggior coinvolgimento delle strutture corticali nei casi di riscontro anatomopatologico di PSP e sindrome clinica atipica (Whitwell et al., 2010).

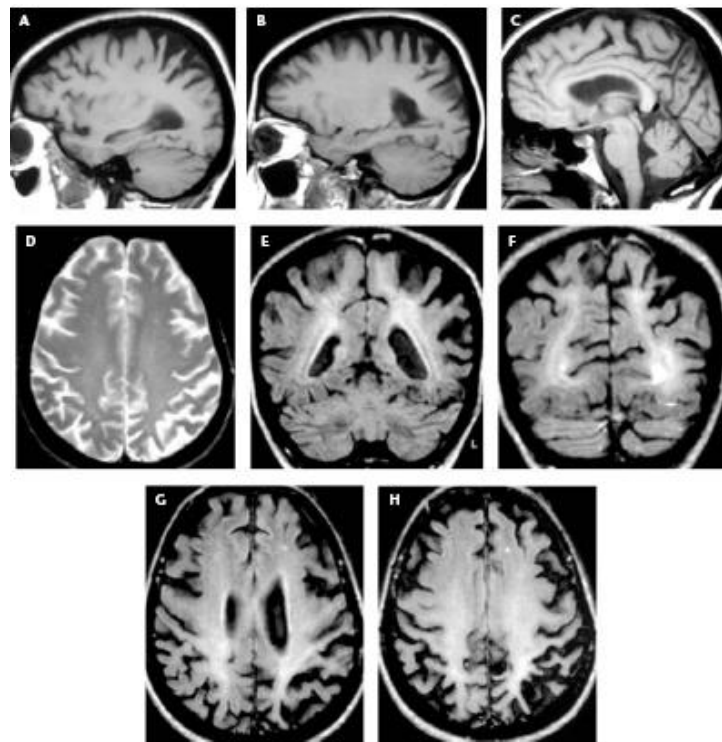


Figura 7. Immagini di RM in paziente affetto da CBS. Le sezioni sagittali in T1 (A-C) mostrano una prevalente distribuzione dell'atrofia a livello del lobo parietale dell'emisfero sinistro (A e B). La sezione sagittale mediana (C) dimostra un mesencefalo normale. La sezione assiale in T2 (D) mostra una prevalente atrofia in regione parietale sinistra con iperintensità di segnale nelle regioni posteriori. Le sezioni coronariche in sequenza FLAIR (E, F) confermano l'asimmetria dell'atrofia e mostrano in modo più evidente le alterazioni di segnale della sostanza bianca utile dirlo?. Le immagini in G e H mostrano sezioni assiali FLAIR (G, H) nello stesso paziente a distanza di due anni: è evidente la progressione dell'atrofia, sempre asimmetrica con maggior prevalenza sinistra (Savoiaro et al., 2000)

7.2 – Indagini funzionali

7.2.1–SPET con ioflupano (DaTSCAN)

La SPET con ioflupano è una metodica di imaging funzionale che utilizza un radiotracciante (123I-2b-carbometossi-3b-(4-iodofenil)-N-(3-fluoropropil) nortropano) che si lega al sito recettoriale DAT (trasportatore della dopamina), indagando la funzione dopaminergica presinaptica. I dati disponibili in letteratura medica in merito all'applicazione del DaTSCAN in pazienti affetti da CBS indicano che esiste un'ampia variabilità della riduzione dell'uptake del radio tracciante fra i pazienti, con una distribuzione asimmetrica a livello del nucleo caudato e del putamen, ed una riduzione uniforme della captazione a livello dello striato, sia nelle regioni dorsali che ventrali. Non è stata evidenziata una correlazione fra la compromissione nigrostriatale presinaptica e la durata di malattia. Reperti normali di uptake sono stati invece riscontrati in circa il 10% dei soggetti, nonostante la presenza di segni extrapiramidali bilaterali (Cilia et al., 2011).

7.2.2 – [^{99m}Tc]ECD SPECT

L[^{99m}Tc]ECD SPECT è una metodica diagnostica che utilizza il dimero di etilcisteinato marcato con ^{99m}Tecnezio ([^{99m}Tc]etilcisteinato dimero), un tracciante di perfusione, per la misurazione semi-quantitativa del flusso ematico cerebrale, che trova la sua applicazione prevalentemente negli studi di ricerca, piuttosto che nella pratica clinica. In uno studio effettuato da Koyama sono stati selezionati 16 pazienti CBS (8 maschi e 8 femmine) utilizzando i criteri diagnostici di

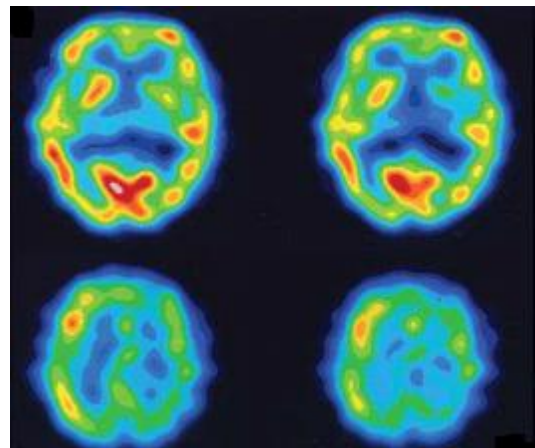


Figura 8. Immagine ECD-SPECT mostra ipoperfusione delle regioni fronto-parietali sinistre e nel putamen sinistro (Koyama et al., 2007).

Boeve e sono stati sottoposti a [^{99m}Tc]ECD SPECT. In tutti i pazienti si è osservata ipoperfusione asimmetrica a livello delle regioni temporoparietali (vedi **Figura 8**), mentre in una percentuale minore di casi l'ipoperfusione si riscontrava anche a livello dei gangli della base, putamen in particolare, e del talamo. Il lato in cui

l'ipoperfusione era maggiormente visibile è quello controlaterale all'emisoma maggiormente affetto; la SPECT aveva dimostrato una significativa maggior sensibilità rispetto alla RM nel rilevare l'asimmetria (Koyama et al., 2007).

7.2.3 – [¹¹C]PK11195 PET

Il tracciante radiometabolico [¹¹C](R)-(1-[2-chlorophenyl]-N-methyl-N-[1-methylpropyl]-3-isoquinoline carboxamide) (PK11195) è un marker dei siti di legame periferici delle benzodiazepine espressi dalla microglia attivata. Il suo utilizzo tramite metodica PET permette di evidenziare possibili aree di neuroinfiammazione coinvolte nel meccanismo neurodegenerativo. Uno studio clinico eseguito in 4 pazienti affetti da CBS ha riportato un'aumentata attivazione della microglia a livello dei gangli della base e nelle regioni della corteccia cerebrale in cui poi vi è stato un riscontro anatomopatologico di CBD (Gerhard et al., 2004).

7.2.4– [¹⁸F]DOPA PET

L'indice di uptake della fluorodopa rappresenta la densità di neuroni dopaminergici nigrostriatali funzionanti a livello dei siti presinaptici dello striato. Studi con questa metodica hanno mostrato come nei pazienti affetti da CBS la riduzione di uptake sia principalmente localizzata nel putamen con livelli medi di circa il 33%, mentre l'uptake a livello del caudato è relativamente conservato (Laureys et al., 1999).

7.2.5 – [¹⁸F]FDG PET CEREBRALE

Le principali applicazioni della [¹⁸F]FDG-PET in ambito neurologico sono rappresentate dalla diagnosi di demenza (anche in fase precoce, MCI), nella diagnosi differenziale delle demenze (ad es. AD vs FTD) e nei parkinsonismi atipici. Analogamente all'ECD-SPECT, anche la PET (positron emission tomography) effettuata utilizzando come tracciante radiometabolico il [¹⁸F]-fluoro-desossiglucosio (FDG) mostra patterns asimmetrici di anomalie del metabolismo glucidico in soggetti CBS (Eckert et al., 2005).

Dopo somministrazione endovenosa in bolo (attività di 185-370 MBq), la captazione cerebrale del [18F]FDG ha un progressivo incremento che, mentre nei primi 10-15 minuti è espressione dei meccanismi di trasporto, a 30-45 minuti riflette la reazione di fosforilazione, approssimando così il metabolismo regionale del glucosio (rCMRG, regional cerebral glucose metabolism rate) che può anche essere misurato in modo quantitativo mediante l'applicazione di modelli fisiologici che descrivono il diverso comportamento cinetico del [18F]FDG rispetto a quello del glucosio. In condizioni basali, i valori di rCMRG sono di 15 μmol di glucosio/min/per 100 g, nella sostanza bianca, e di 40-60 μmol di glucosio/min/100 g nella sostanza grigia (Volterrani et al., 2007). È necessario il digiuno da almeno 8 ore, ad eccezione dell'acqua, che può essere assunta senza limitazioni, e la glicemia plasmatica si deve attestare al di sotto di 200 mg/dL.

ANALISI DEI DATI [18 F]FDG-PET CEREBRALE

Le immagini [18F]FDG-PET cerebrale possono essere analizzate utilizzando tre differenti modalità:

- metodo qualitativo: comporta la ricerca visiva della sede di accumulo del tracciante nelle sezioni tomografiche del sito di interesse;
- metodo semiquantitativo: quantifica l'accumulo del radiofarmaco nella ROI (Region Of Interest) che viene valutato in rapporto al fondo e normalizzato rispetto al paziente e all'attività somministrata.
- metodo quantitativo: lo scopo è valutare la cinetica di accumulo del radiofarmaco attraverso l'utilizzo di opportuni software in grado di fornire parametri quantitativi della concentrazione di tracciante nella sede di accumulo.

ANALISI QUANTITATIVA PET (SPM5)

SPM (Statistical Parametric Mapping) è un software per l'analisi di immagini funzionali sviluppato dai membri della Wellcome Department of Imaging Neuroscience dell'istituto di neurologia dell'University College di Londra. SPM5 consente il confronto, voxel per voxel, del paziente in oggetto rispetto a un database di controlli sani oppure versus altri pazienti. Il voxel rappresenta l'unità tridimensionale in cui l'immagine volumetrica dell'encefalo può essere suddivisa,

formata da circa 200.000 voxels. I metodi che sono utilizzati per studiare i dati voxel per voxel sono principalmente parametrici: si assumono specifiche distribuzioni di probabilità e si formulano specifiche ipotesi in termini di modelli assunti per i parametri non noti di queste distribuzioni. L'analisi può essere condotta sia mediante una precisa ipotesi a priori sulla topografia di un fenomeno che si vuole studiare, sia senza. L'analisi mediante SPM5 prevede due principali fasi di elaborazione, ovvero una prima fase di pre-processing per rendere i dati sperimentali idonei alla successiva analisi statistica (Pagani et al., 2005). Il pre-processing si applica al template dell'immagine ottenuta in seguito alla trasformazione delle 47 immagini originali con estensione "dicom" (.dcm) in un'altra immagine in formato "header" (.hdr). Esso consiste a sua volta nelle seguenti fasi:

••• Riallineamento: utilizzato per correggere eventuali problemi di posizionamento del paziente, le immagini vengono allineate lungo il piano orbitomeatale e si imposta l'origine degli assi del piano in corrispondenza della commissura anteriore. Questo è importante sia perché, quando si vogliono identificare aree che appaiono attivate, può non essere possibile diminuire o eliminare gli artefatti causati dal movimento, sia perché la sensibilità dell'analisi è determinata dalla quantità di rumore di fondo residuo in una serie di immagini.

••• Coregistrazione e normalizzazione spaziale: serve per convertire le immagini in uno spazio anatomico comune di riferimento (spazio MNI), in quanto SPM5 applica l'analisi ai singoli voxel e i dati provenienti da voxel localizzati nello stesso spazio si riferiscono alla stessa regione. La normalizzazione delle immagini è indispensabile per aumentare il potere statistico dell'analisi.

••• Smoothing: fase necessaria per sostituire il valore sperimentale in ogni singolo voxel con una media pesata sui valori dei voxel vicini. Lo smoothing gaussiano prepara i dati per l'inferenza statistica, aumentando il rapporto segnale-rumore del set di immagini e il potere statistico dell'analisi in quanto diminuisce le differenze anatomiche fra gli encefali di soggetti diversi. Lo scopo dello smoothing è quello di rimpiazzare i valori di intensità entro ogni voxel con una media pesata che tenga conto dei valori dei voxel vicini. Il valore di default per lo smoothing in SPM5 è di 12 mm (Pagani et al., 2006).

Si giunge quindi all'analisi statistica, che si compone dei seguenti step:

- Analisi della varianza di ogni voxel separatamente
- Calcolo della t di Student dai risultati ottenuti per ogni voxel separatamente
- Calcolo della variabile standardizzata Z corrispondente alla t
- Costruzione della immagine della statistica t
- Correzione per la significatività di t.

L'ultima fase del processing consiste nella visualizzazione dell'immagine del paziente, nella quale vengono evidenziati i cluster statisticamente significativi ottenuti con l'analisi statistica corredati dalle coordinate stereotassiche utilizzate nella localizzazione delle aree cerebrali risultate positive all'indagine.

La **Figura 9** illustra le fasi del processing, dall'acquisizione delle immagini e dalla successiva elaborazione, fino alla visualizzazione della mappa parametrica statistica.

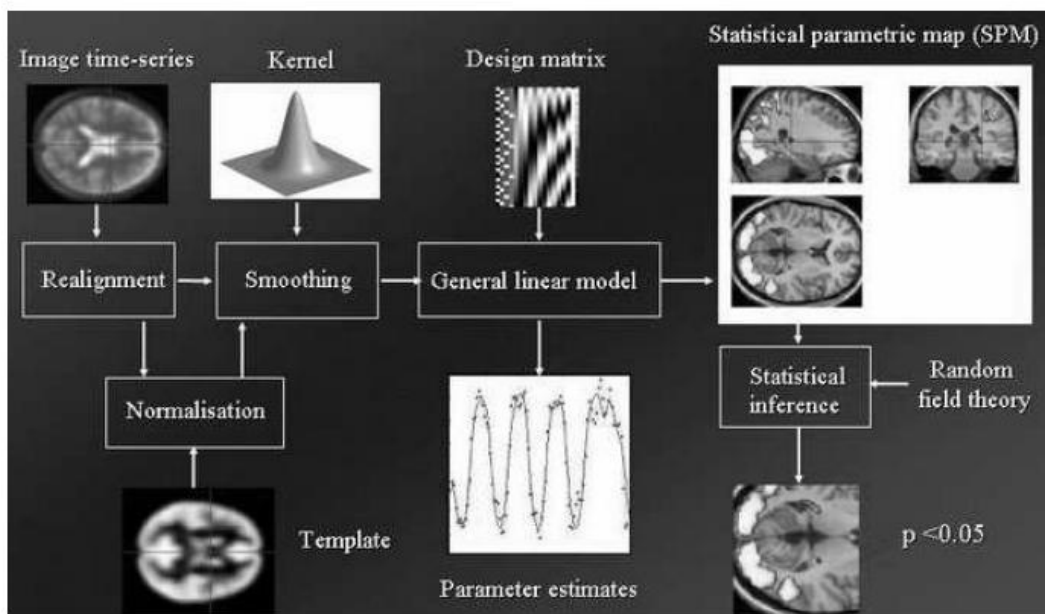


Figura 9 le fasi del processing, dall'acquisizione delle immagini e dalla successiva elaborazione, fino alla visualizzazione della mappa parametrica statistica con SPM.

7.3 – Analisi biochimiche

7.3.1 – Esami biochimico-umorali e colturali

In ambito clinico, nel sospetto di deterioramento cognitivo, gli esami ematochimici sono utilizzati prevalentemente come screening iniziale per escludere cause di demenza secondaria, dovute ad esempio ad endocrinopatie, sindromi carenziali o processi infettivi sistemici. Questi esami comprendono: emocromo, prove di funzionalità epatica (ALT/AST, gamma-GT, LDH, ammonio) e renale (azotemia, creatininemia, GFR), dosaggio di vitamina B12 e folati, glicemia e funzionalità tiroidea (fT 3, fT 4 e TSH). Nel caso di una sospetta neurosifilide, i test sierologici per la sifilide comprendono: i test di screening, che utilizzano antigeni lipoidei non treponemici, quali il Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) e i test treponemici specifici, che evidenziano gli anticorpi antitreponemici, come il test di emoagglutinazione per il *Treponema pallidum* (TPHA) (Linee guida CDC Atlanta 2006).

7.3.2 – Esame del liquor

Il liquor cerebrospinale (CSF, cerebrospinal fluid) è in comunicazione col liquido extracellulare che circonda le cellule neuronali e pertanto può riflettere i processi patologici che avvengono a carico del sistema nervoso. In ambito clinico, l'analisi biochimica del liquor può essere effettuata in casi selezionati per dosare eventuali alterazioni di proteine in forme di deterioramento cognitivo come l'AD o la CJD. A tal fine si possono dosare la proteina A β 42, diminuita nel liquor di pazienti con AD, la proteina tau totale (t-tau) e la sua frazione fosforilata (p-tau), che invece risultano elevate nell'AD rispetto ai controlli sani (Andreasen et al., 2003). Nei casi sospetti per CJD può essere inoltre dosata la proteina 14.3.3, che fa parte di una famiglia di proteine dimeriche a localizzazione citoplasmatica deputate al controllo delle vie di trasduzione del segnale che portano alla proliferazione, al differenziamento, al targeting molecolare e all'apoptosi cellulare. Un suo aumento è stato osservato nel liquor di pazienti affetti da CJD, tramite tecnica immunoblotting. Il suo range di sensibilità e specificità varia tra l'84%-97% e l'85-97% rispettivamente (Hamlin et al., 2012; Puoti et al., 2012).

8 – DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La variabilità delle manifestazioni cliniche della CBS spesso pone difficoltà nella diagnosi differenziale, poiché non sono rari i casi di sovrapposizione clinica fra CBS ed altri disordini neurodegenerativi. Le entità cliniche che entrano più frequentemente in diagnosi differenziale con la CBS sono: i parkinsonismi (in particolare PD DLB e PSP) e altre demenze come la PCA e l'AD. Con il termine parkinsonismi si definisce un gruppo di sindromi cliniche caratterizzate, dal punto di vista motorio, da tremore a riposo, rigidità e instabilità posturale; in base all'eziologia vengono distinte in parkinsonismi neurodegenerativi, che comprendono il morbo di Parkinson idiopatico ed i parkinsonismi atipici, e parkinsonismi secondari, dovuti ad una causa identificabile non degenerativa (sostanze tossiche, processi infettivi o danni strutturali). I parkinsonismi atipici, accanto alla sintomatologia motoria extrapiramidale, mostrano una risposta parziale o transitoria alla terapia con levodopa e si associano a presentazioni atipiche quali paralisi dello sguardo verticale, comparsa precoce di instabilità posturale o disautonomie, sintomi motori piramidali o cerebellari. I parkinsonismi atipici che mostrano maggiori analogie con la CBS sono la PSP e la DLB (Litvan et al., 2007).

Il **PD** è un disordine neurodegenerativo progressivo che si manifesta, dal punto di vista motorio, con una sindrome extrapiramidale ad esordio asimmetrico caratterizzata dalla triade sintomatologica formata da tremore a riposo, bradicinesia e rigidità. I sintomi non motori sono costituiti da disfunzioni autonome, allucinazioni visive, disturbi del sonno e sintomi psichiatrici, quali depressione e disturbo ossessivo-compulsivo. La compromissione motoria è sovrapponibile a quella che si riscontra in pazienti affetti da CBS, ma i pazienti con PD solitamente traggono beneficio dalla terapia con levodopa per almeno 5 anni dall'esordio dei sintomi, mentre la CBS mostra solo una risposta breve e transitoria. Le funzioni cognitive sono preservate nei primi anni di malattia, mentre una percentuale di pazienti variabile tra il 20 e il 50% mostra un *mild cognitive impairment* (PD-MCI), un deterioramento cognitivo di grado lieve che può progredire in demenza conclamata (PDD, PD dementia) nel 40% dei pazienti, arrivando fino all'83% nei soggetti con una durata di malattia pari a 20 anni. Il profilo cognitivo dei pazienti con

PD è estremamente eterogeneo, pur riflettendo nella maggior parte dei casi un quadro di “demenza sottocorticale”, con compromissione prevalente dei domini cognitivi non amnestici (funzioni esecutive, attenzione e funzioni visuospatiali) e di grado minore a carico della memoria dichiarativa, del linguaggio e delle prassie. Quest'ultimo aspetto distingue il quadro neuropsicologico dei pazienti con PD da quello dei pazienti con CBS, nei quali l'aprassia è un segno presente nella maggior parte dei soggetti già nelle prime fasi di malattia. (Jankovic, 2007).

La **PSP** è una taupatia ad andamento progressivo che, in accordo con i criteri diagnostici formulati da Litvan, si manifesta con un quadro extrapiramidale in aggiunta a paralisi sopranucleare dello sguardo verticale, rallentamento delle saccadi verticali e instabilità posturale presenti già nel primo anno di esordio della malattia. Analogamente alla CBS, si riscontra nei pazienti un quadro di “demenza sottocorticale” caratterizzato da un deficit mnemonico da compromissione del retrieval, ovvero della memoria di recupero, bradifrenia, deficit delle funzioni esecutive frontali, turbe del cammino e parkinsonismi precoci, umore depresso e apatia (Tremolizzo et al., 2008). Gli studi di neuroimaging strutturale hanno evidenziato atrofia a livello del mesencefalo rostrale, mentre quelli funzionali con [¹⁸F]-FDG PET cerebrale mostrano ipocaptazione prevalente in sede fronto-sottocorticale. All'esame istologico si possono riscontrare gli astrociti “tufted”, così denominati poiché in superficie mostrano numerose estroflessioni piliformi positive alla proteina tau, e i grovigli neurofibrineurofibrillari globosi. Anche la PSP, come la CBS, presenta una scarsa risposta alla terapia con levodopa e attualmente gli studi si stanno concentrando sulla ricerca di molecole in grado di bloccare l'attività della glicogeno sintetasi chinasi 3 beta (GSK3b), implicata nei processi di iperfosforilazione della proteina tau. Come già accennato, una netta distinzione fra PSP e CBS talvolta non è possibile: alcuni case reports riportano soggetti clinicamente classificati come CBS in cui il riscontro anatomopatologico era di PSP, quadro denominato pertanto CBS-PSP (Boeve et al., 2011).

La **DLB** rappresenta la seconda demenza in ordine di frequenza dopo l'AD, costituendo il 15-20% di tutte le demenze. All'esame autoptico si rilevano a livello

della corteccia e dell'ippocampo i cosiddetti “corpi di Lewy”, inclusioni neuronali citoplasmatiche eosinofile in cui la componente principale è l' α -sinucleina, una proteina presinaptica la cui aggregazione risulta citotossica per la membrana neuronale. Gli studi di neuroimaging hanno evidenziato nei pazienti affetti da DLB atrofia a livello mesencefalico e occipitale. In base ai criteri diagnostici formulati da McKeith anche nella DLB, come nella CBS, sono presenti sintomi motori extrapiramidali e la demenza, che si manifesta con una compromissione sia delle funzioni corticali sia di quelle sottocorticali, ha tipicamente insorgenza entro un anno dalla comparsa dei disturbi extrapiramidali. Caratteristiche della DLB sono invece le fluttuazioni delle performance cognitive e funzionali e le allucinazioni visive ricorrenti, spesso ad esordio notturno (McKeith et al., 2005).

La **PCA** è una rara forma di demenza degenerativa caratterizzata da declino progressivo prevalentemente a carico delle funzioni visuospatiali ed una compromissione di minor entità delle funzioni cognitive corticali parietali, occipitali e temporali. Il quadro neuropsicologico dei pazienti comprende alterazioni delle funzioni visuoperceptive e visuospatiali, alessia, sindrome di Balint (caratterizzata da simultaneoagnosia, aprassia oculomotoria, atassia ottica e deficit di valutazione delle distanze), sindrome di Gerstmann (in cui è presente acalculia, agrafia, agnosia digitale, disorientamento sinistra-destra), e in alcuni casi sono stati segnalati anche deficit della memoria di lavoro e aprassia attuale, quest'ultimo segno comune alla CBS. Nelle fasi più avanzate di malattia sono presenti anche deficit della memoria anterograda, alterazioni delle funzioni esecutive e delle abilità linguistiche. Alle indagini di neuroimaging funzionale (^{18}F FDG-PET) si rileva ipoperfusione nelle regioni occipitali, parietali, maggiormente a destra, e temporali. L'esame obiettivo neurologico dei pazienti è solitamente negativo e l'assenza di compromissione motoria dovrebbe consentire la differenziazione dalla CBS quando il quadro neuropsicologico è invece dubbio (Crutch et al., 2012).

L'**AD** è un disordine neurodegenerativo progressivo che si manifesta clinicamente con un quadro di demenza “corticale”, costituita da alterazioni precoci delle funzioni simboliche (disfasia, turbe prassiche e gnosiche), deficit della memoria di

rievocazione, e difficoltà ad immagazzinare nuove informazioni. Sebbene l'eziologia sia eterogenea, il meccanismo patogenetico principale è rappresentato dall'accumulo anomalo e progressivo di β -proteina, prodotto derivato da una proteina transmembrana denominata APP (Amyloid Precursor Protein), il cui gene è localizzato sul cromosoma 21. In seguito all'azione di due proteasi intracellulari, la β - e la γ -secretasi, si formano due frammenti di β -proteina da 40 e 42 aminoacidi che aggregano spontaneamente in fibre di amiloide, proporzionalmente alla loro concentrazione. Per effetto di un'aumentata produzione o di un diminuito smaltimento, la concentrazione di β -proteina aumenta progressivamente fino a raggiungere una concentrazione critica di polimerizzazione, che innesca dei meccanismi citotossici neuronali come lo stress ossidativo, l'ipereccitabilità glutammatergica e la produzione di citochine infiammatorie da parte delle cellule microgliali, che portano infine alla morte neuronale. Inoltre a livello microscopico si ha il riscontro di *grovigli neurofibrillari*, masse intracellulari di polimeri di proteina tau iperfosforilata che si ritrovano soprattutto nella corteccia entorinale, nell'ippocampo, nell'amigdala e nelle aree associative. La compromissione motoria, con rigidità, bradicinesia e mioclonie, avviene ad uno stadio avanzato di malattia fino ad un quadro terminale costituito da tetraparesi in flessione. Ciò consente di differenziare l'AD dalla CBS, in cui i sintomi extrapiramidali, la distonia e il mioclono possono presentarsi già nelle fasi precoci della malattia. Le indagini TC nell'AD mostrano ampliamento dei solchi corticali e degli spazi subaracnoidei e dilatazione dei ventricoli laterali di grado moderato-severo; la RM dimostra segni di atrofia dell'ippocampo e dilatazione del corno temporale. La PET con FDG mostra riduzione dell'attività metabolica prevalentemente a livello temporale e parietale. L'analisi biochimica del CSF mostra livelli ridotti di A β 42, come possibile conseguenza della deposizione del peptide nelle placche amiloidee a livello cerebrale. Un altro parametro quantificabile è la forma fosforilata della proteina tau (p-tau), la quale risulta aumentata rispetto ai livelli normali nel liquor di pazienti con AD (McKhann et al., 2011). Il profilo neuropsicologico è caratterizzato, secondo i criteri diagnostici del DSM-IV, da un deficit della memoria che coinvolge sia la capacità di acquisire nuove informazioni sia quella di ricordare nozioni già apprese, che si associa anche ad afasia, aprassia, agnosia o alterazioni delle funzioni

esecutive; nella CBS la memoria è relativamente conservata, soprattutto nelle fasi iniziali, ma sono presenti, come già riportato, deficit visuospatiali, aprassia ideomotoria e buccofacciale, sindrome dell'arto alieno e una maggior compromissione delle funzioni corticali sensoriali, con agrafestesia e acalculia. Un recente studio ha riportato la presenza di un pattern AD-like liquorale nel 20% di un gruppo di pazienti CBS, con profili di imaging funzionale analoghi a quelli presenti in pazienti AD, confermando la presenza di un fenotipo AD in pazienti con diagnosi di CBS (Borroni et al., 2011).

9 – TERAPIA

In letteratura la maggior parte degli studi sugli approcci terapeutici nella CBS sono condotti su un ristretto numero di pazienti e attualmente mancano strategie terapeutiche concordate e validate. La terapia sintomatica ha l'obiettivo di migliorare il grado di compromissione motoria, rivolgendosi al trattamento del tremore, della distonia e del mioclono. La CBS è solitamente non responsiva al trattamento prolungato con levodopa, mentre gli agonisti dopaminergici come la selegilina e l'amantadina hanno mostrato in alcuni trial clinici benefici minimi. L'iniezione di tossina botulinica sembrerebbe la strategia terapeutica più soddisfacente nel trattamento della distonia, mentre altri studi clinici hanno evidenziato miglioramenti occasionali dopo l'assunzione di benzodiazepine, farmaci anticolinergici o baclofen. Il clonazepam si è rivelato efficace nel trattamento del mioclono, mentre in un case report si è registrata una diminuzione sia del mioclono sia dei movimenti involontari in seguito a terapia con levetiracetam. Uno studio condotto da Boeve ha osservato miglioramento dei sintomi ossessivo-compulsivi e della depressione in seguito a terapia con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) (Armstrong e Lang, 2011). Non sono stati ancora condotti studi sulle terapie per le disfunzioni cognitive, anche se secondo alcuni autori sembrerebbe ragionevole utilizzare, analogamente a quanto già si applica nei pazienti AD, la memantina o gli inibitori dell'acetilcolinesterasi per migliorare la memoria e le disfunzioni esecutive nel sottogruppo CBS con sottostante malattia di AD (Karakaya et al., 2012).

Capitolo 2

OGGETTO DELLO STUDIO

1 - SCOPO DELLO STUDIO

Scopo di questo studio è valutare i correlati di neuroimaging funzionale dell'aprassia neurodegenerativa in un campione di pazienti che soddisfano i criteri di Armstrong (Armstrong, 2013) per la diagnosi clinica di CBS.

Il controllo superiore del movimento e del gesto è attribuibile ad un network cortico-sottocorticale che coinvolge la corteccia fronto-parietale, e sue relative connessioni, e lo striato. Mentre la componente corticale del network è stata ripetutamente investigata in letteratura, confermandone l'importanza nel determinare aprassia, un'alterazione a carico dei gangli base non è ritenuta né necessaria né sufficiente alla manifestazione clinica del disturbo prassico. Tuttavia una disfunzione del network sottocorticale potrebbe aggiungere un contributo agli errori prassici dovuti alla disfunzione fronto-parietale corticale.

Pur tenendo in considerazione l'eterogeneità clinica e anatomopatologica dei pazienti affetti da CBS, obiettivo primario di questo studio è stato valutare una possibile correlazione tra la disfunzione sottocorticale dei gangli della base, evidenziata tramite riduzione di uptake dopaminergico con metodica SPECT con ioflupano, ed il grado di aprassia riscontrato alla valutazione clinica in questi pazienti. Secondariamente, è stato inoltre effettuato uno studio dei pattern di ipometabolismo corticale tramite metodica PET FDG, negli stessi pazienti, per valutarne l'interessamento del network corticale.

2 - METODI

2.1 – PARTECIPANTI

2.1.1 - Pazienti

In questo studio sono stati reclutati 22 pazienti di età compresa fra i 49 ed gli 83 anni, 13 donne e 9 uomini, arruolati presso il Servizio di Neuropsicologia della Clinica Neurologica dell'Ospedale San Gerardo di Monza nel periodo compreso fra Ottobre 2012 e Luglio 2013 (Tabella n.4). I pazienti sono stati divisi in due gruppi secondo la diagnosi clinica: 11 pazienti CBS (8 donne, 3 uomini) selezionati utilizzando i criteri diagnostici stilati da Armstrong e colleghi nel 2013 per la diagnosi di CBD, focalizzandosi su coloro che rientravano nei criteri per i fenotipi clinici definiti “sindrome corticobasale possibile” e “sindrome corticobasale probabile”, e 11 pazienti PCA (5 femmine, 6 uomini) definiti secondo i criteri diagnostici di McMonagle e collaboratori 2006 (McMonagle et al., 2006).

Ogni soggetto è stato sottoposto inizialmente ad una valutazione neuropsicologica di inquadramento composta dai test svolti di routine nei pazienti con sospetto decadimento cognitivo e successivamente, se il paziente rientrava nei criteri diagnostici stabiliti, veniva somministrata una batteria di test più approfondita, in cui era compreso il test di aprassia ideomotoria (De Renzi et al., 1980) per la valutazione dell'aprassia degenerativa. Oltre ai test neuropsicologici, la valutazione clinica comprendeva una serie di scale neurologiche per valutare la compromissione motoria, in particolare la scala UPDRS parte III per la valutazione della sintomatologia extrapiramidale.

Tutti i pazienti hanno effettuato uno studio di neuroimaging funzionale tramite metodica SPECT con ioflupano, mentre solo un sottogruppo ha acconsentito ad effettuare anche uno studio PET cerebrale con ¹⁸F-FDG (13 pazienti: 6 CBS, 7 PCA). E' stata fissata una finestra temporale di massimo tre mesi tra la valutazione neuropsicologica e clinica e gli esami diagnostici, affinché il quadro cognitivo emerso dai test neuropsicologici rispecchiasse quanto più possibile le alterazioni funzionali registrate.

Tabella n.4 – *caratteristiche sociodemografiche dei pazienti reclutati*

Paziente	diagnosi	Sesso	Età	scolarità	mesi malattia
I	CBS	F	78	5	20
II	CBS	F	60	8	18
III*	CBS	F	63	5	12
IV	CBS	F	65	8	6
V*	CBS	M	68	10	55
VI*	CBS	M	77	13	45
VII*	CBS	F	65	5	30
VIII*	CBS	F	83	5	20
IX*	CBS	M	73	5	31
X	CBS	F	78	4	36
XI	CBS	F	63	5	37
XII	PCA	F	66	8	42
XII	PCA	M	75	17	24
XIV*	PCA	M	49	8	31
XV*	PCA	F	62	8	60
XVI*	PCA	M	78	5	24
XVII	PCA	M	61	5	36
XVIII*	PCA	M	63	13	27
XIX	PCA	F	63	5	24
XX*	PCA	M	68	8	12
XXI*	PCA	F	66	5	30
XXII*	PCA	F	64	4	12

*pazienti che hanno effettuato anche l'esame PET con FDG

2.1.2 - Controlli sani

Ai fini della valutazione neuropsicologica, non è stato necessario reclutare un gruppo di controllo, poiché sono stati presi in considerazione i valori di riferimento standardizzati italiani. Per quanto riguarda la parte di neuroimaging funzionale dello studio, i dati relativi alla SPECT con ioflupano sono stati confrontati con dei valori di riferimento standardizzati. Per l'analisi quantitativa delle immagini di PET cerebrale con ^{18}F -FDG è stato necessario reclutare, nello stesso periodo (Ottobre 2012 – Luglio 2013), un gruppo di 32 controlli (16 donne, 16 uomini) presso l'U.O. di Medicina Nucleare del medesimo presidio ospedaliero. Questi soggetti sono stati selezionati tra pazienti oncologici con anamnesi neurologica negativa e valutazione cognitiva nella norma (MMSE), i quali si sono sottoposti volontariamente, tramite firma di un consenso informato, all'esecuzione di esame PET cerebrale con ^{18}F -FDG contestuale alla ^{18}F -FDG PET total body prevista per il follow-up di pertinenza oncologica.

I **criteri di inclusione** dei soggetti sani sono stati:

- Età superiore a 50 anni
- Malattia oncologica in staging oppure stadio M0 di malattia, mai chemiotrattata
- MMSE uguale o superiore a 28 (valore grezzo)
- Soggetti in grado di dare un valido consenso informato

I **criteri di esclusione** dei soggetti sono stati:

- Anamnesi positiva per HIV, traumi cranici gravi, ictus o altre malattie neurologiche
- Anamnesi familiare positiva per malattie neurodegenerative (almeno un probando di I grado affetto nel gentilizio)
- Anamnesi positiva per deficit cognitivi, diabete mellito, abuso di sostanze
- Anamnesi positiva per radiotrattamenti a livello cerebrale
- Anamnesi farmacologica positiva per farmaci interferenti con l'attività metabolica cerebrale (es. analgesici oppioidi, elevate dosi di benzodiazepine)
- Impossibilità a sottoporsi alla scansione PET

2.2 – Batteria neuropsicologica e test dell'aprassia

Ogni paziente è stato sottoposto alle seguenti valutazioni neuropsicologiche:

Valutazione cognitiva globale:

- MMSE (Measso et al., 1993)

Attenzione:

- Matrici attenzionali (Spinnler e Tognoni, 1987)

Memoria:

- Span verbale (Orsini et al., 1987)
- Lista di parole correlate semanticamente (Carlesimo et al., 1995):
 - Rievocazione immediata
 - Rievocazione differita
 - Riconoscimento

- Richiamo figura di Rey (Caffarra et al., 2002)

Funzioni visuocostruttive:

- Copia della figura di Rey (Caffarra et al., 2002)
- Giudizio di orientamento di linee (Benton, 1992)

Linguaggio e funzioni esecutive:

- Test dei gettoni (De Renzi, 1962; Spinnler e Tognoni, 1987)
- Fluenza verbale per lettere (Novelli et al., 1986)
- Fluenza verbale per categorie (Novelli et al., 1986)
- FAB – Frontal Assessment Battery (Appollonio et al., 2005)

Capacità logica e di astrazione:

- Matrici colorate di Raven (Basso, 1987)

Valutazione psicoaffettiva:

- Geriatric depression scale (Yesavage, 1983)
- NPI (Neuropsychiatric Inventory)(Cummings et al., 1994)

Valutazione dell'autonomia funzionale:

- ADL (Katz, 1970)
- Functional Activities Questionnaire (FAQ)(Pfeffer et al., 1982)
- Scala dell'autonomia funzionale

Prassie:

- Test di aprassia ideomotoria (De Renzi et al., 1980); vedi Tabella n.5

2.3 – UPDRS (Parte III)(MDS, 2003)

La **UPDRS** (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) **Parte III** è una scala di valutazione della compromissione motoria utilizzata nei pazienti con PD o parkinsonismi atipici. Problemi medici concomitanti come ictus, paralisi, artrite, contratture, problemi ortopedici come protesi d'anca o del ginocchio e la scoliosi possono interferire con l'esame motorio. Nella prima parte si osserva il paziente durante l'eloquio spontaneo e si valuta la mimica facciale. L'esaminatore invita poi il soggetto a compiere dei movimenti semplici e ripetuti degli arti superiori ed inferiori, osservando eventuali arresti durante l'esecuzione degli stessi o rallentamenti del ritmo; inoltre sottopone il paziente a movimenti lenti passivi delle maggiori articolazioni per valutarne la rigidità ed esamina il soggetto durante la marcia per rilevarne la deambulazione e la presenza eventuale di freezing o festinatio. Il punteggio da attribuire ad ogni item varia da un minimo di 0, quando non è presente compromissione, ad un massimo di 4 (vedi Tabella n.6).

2.4 – [¹⁸F]FDG – PET cerebrale

Un sottogruppo dei pazienti ed i controlli selezionati sono stati sottoposti all'esecuzione di una [¹⁸F]FDG PET, previo digiuno di almeno 8 ore. Il tracciante impiegato nella metodica è desossiglucosio, un analogo del glucosio, che rappresenta il principale substrato metabolico dell'encefalo. A tale composto si sostituisce un atomo di carbonio in posizione 6 con un atomo di Fluoro-18, un radionuclide emittente positroni, modifica che impedisce al composto di proseguire lungo la via glicolitica, accumulandosi così nell'encefalo. La metodica PET con FDG permette di evidenziare le aree di ipometabolismo cerebrale caratterizzate da un ridotto uptake del tracciante. Il protocollo procedurale prevede innanzitutto la misurazione dei livelli di glicemia plasmatica, che si devono attestare a valori inferiori a 160 mg/dL: questi infatti potrebbero competere con il glucosio radiomarcato, diminuendo la significatività della metodica. La somministrazione del radiocomposto prevede il reperimento di un accesso venoso periferico, si inietta quindi una dose di radiotracciante pari a 250 mBq (quantità costante per tutti i soggetti in quanto non dipende dal peso corporeo dell'individuo) a bolo lento (in circa 20 sec) seguito da un flush di soluzione fisiologica. Dopo la somministrazione del radiocomposto i soggetti vengono trasferiti per circa 45' in una stanza buia, in posizione supina e con gli occhi chiusi, allo scopo di ridurre al minimo le stimolazioni visive ed uditive che potrebbero determinare un iperaccumulo del radiocomposto di natura artefattuale, in particolare a livello dell'area calcarina. La scansione PET inizia con il corretto posizionamento del paziente sul lettino, sdraiato supino con il cranio orientato secondo l'asse orbito-meatale. Fondamentale è il mantenimento dell'immobilità del cranio durante l'acquisizione delle immagini; a tale scopo viene utilizzato un poggiatesta specifico per il macchinario utilizzato. Le immagini vengono acquisite mediante un tomografo ibrido modello Discovery-600©; provvisto di PET-TC integrata. Viene effettuata inizialmente un'acquisizione TC per la correzione dell'attenuazione. L'acquisizione PET dura circa 15', vengono registrate sezioni dello spessore di 3.27 mm, con una matrice di 128*128 pixel. I dati così ottenuti vengono ricostruiti mediante algoritmo iterativo tipo OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) ottenendo immagini nei 3 piani ortogonali: transassiale, sagittale e coronale (Raccomandazioni Procedurali AIMN – Neurologia – Vrs. 06/2012).

ANALISI DELLE IMMAGINI PET

L'analisi delle immagini PET ha previsto inizialmente un rating visivo, effettuato da un Medico di Medicina Nucleare, in cieco rispetto alla diagnosi dei pazienti, e riportata al medico curante tramite l'elaborazione di un referto scritto. Inoltre è stata effettuata una valutazione quantitativa delle immagini tramite l'utilizzo del software SPM5 (Statistical Parametric Mapping versione 5.0; Wellcome Department Imaging Neuroscience, University College London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>) scritto in Matrix Laboratory (MatLab 7.11.2 R2010b Service Pack 2). A tale scopo, le immagini sono state esportate in formato Digital Imaging and Communication in Medicine - DICOM (.dcm) dalla stazione di refertazione Xeleris (GE) e successivamente convertite in formato ANALYZE con SPM, ottenendo un file header (.hdr), che fornisce alcune informazioni riguardanti l'immagine ed il suo processo di acquisizione, e un file image (.img) contenente le informazioni sulla distribuzione e sulla dimensione dei voxel costituenti l'immagine stessa. La prima fase di analisi quantitativa delle immagini ha previsto un pre-processing delle stesse, impostandone correttamente l'origine ed orientandole secondo piani transassiali paralleli alla linea CA-CP (linea virtuale che unisce la commissura anteriore -CA- con la commissura posteriore -CP-), in modo che tutte le immagini dei pazienti e controlli potessero essere orientate allo stesso modo nelle tre dimensioni spaziali. Ogni immagine è stata poi spazialmente coregistrata e quindi normalizzata ad un'immagine PET standard, usata come template, definita nello spazio stereotassico MNI (Montreal Neurological Institute). È stato infine applicato uno smoothing spaziale di 12 mm "kernel Gaussian". In questo modo, tutte le immagini sono composte da voxel corrispondenti, localizzati nello stesso spazio e pertanto perfettamente comparabili. Tramite SPM è stata effettuata un'analisi statistica per evidenziare differenze nell'uptake di FDG tra i gruppi. A tal fine sono stati selezionati livelli di significatività statistica progressivamente più alti (0.05; 0.01; 0.001) a livello di voxel individuali (voxel threshold). Per ogni livello di significatività statistica individuato, sono stati considerati significativi solo i cluster con $p < 0.05$ (corrected) al corrispondente numero di voxel costituente (extent threshold).

2.5 – SPECT con ioflupano (DaTSCAN)

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame SPET con ioflupano, una metodica di imaging funzionale che utilizza un radiotracciante (123I-2b-carbometoxy-3b-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane) che si lega al sito recettoriale DAT (trasportatore della dopamina), indagando la funzione dopaminergica presinaptica. Per l'esecuzione di tale esame, devono essere sospesi tutti i farmaci che possono interferire e quindi influenzare l'analisi visiva e semiquantitativa dell'uptake recettoriale, fatta eccezione per quei casi nei quali si voglia studiare l'effetto di tali farmaci sui DAT. Sebbene sia descritta un'interferenza del fumo di sigaretta con i siti DAT, questo effetto può essere considerato trascurabile ai fini dell'interpretazione dell'esame. I farmaci anti-Parkinson (e.g. L-DOPA, dopamino-agonisti, farmaci bloccanti i recettori NMDA, inibitori delle MAO-B ed inibitori delle COMT) non interferiscono in modo significativo con il legame sui DAT e pertanto non è necessaria la loro sospensione. La fase di pre-iniezione prevede la verifica del quesito clinico, della corretta comprensione da parte del paziente delle caratteristiche dell'esame che gli è stato richiesto e delle procedure cui verrà sottoposto, firma del consenso informato. Vengono inoltre somministrati farmaci per evitare la captazione del radioiodio da parte della tiroide, nello specifico si somministrano per os 400 mg di Pertiroid (perclorato di potassio), circa un'ora prima della somministrazione del tracciante. La dose di radiofarmaco somministrato negli adulti è tipicamente tra 111 e 185 MBq. La via di somministrazione è quella endovenosa: la somministrazione del radio farmaco avviene a bolo lento (circa 20 sec), seguita da lavaggio con soluzione fisiologica. L'acquisizione delle immagini avviene da 3 a 6 ore dopo l'infusione, tempo necessario affinché il tracciante raggiunga a livello encefalico uno stato di equilibrio. Energia 144 – 176 keV. Collimatori ad alta risoluzione, o fan beam. Orbita circolare su 360°. Modalità di acquisizione di tipo step and shoot. Campionamento angolare a 3° pari a 120 proiezioni. Raggio di rotazione: < 18 cm. Matrice 128X128, zoom da 1.3 a 2 (pixel di 3-6 mm). Conteggi: da 1 a 3 milioni totali. Tempo/step: 45 sec/step. Tempo totale di acquisizione. gamma-camera a 3 teste, il tempo totale è di circa 30 min (e.g. 120 proiezioni, 40 proiezioni per testa; 45 sec/proiezione).

ANALISI DELLE IMMAGINI DaTSCAN

L'analisi delle immagini è stata effettuata dapprima tramite analisi visiva, quindi tramite analisi semiquantitativa. La valutazione semiquantitativa viene eseguita utilizzando la tecnica con regioni di interesse (Regions of Interest, ROIs). Questa tecnica ha lo scopo di misurare il legame specifico del radiofarmaco sui siti DAT nel nucleo striato e nei singoli nuclei putamen e caudato. La tecnica prevede l'utilizzo di regioni di riferimento con assente o bassa densità recettoriale DAT (e.g. corteccia occipitale) necessarie per misurare il legame non specifico del radiofarmaco (background). Le dimensioni e la forma della ROI sono standardizzate mediante l'utilizzo di template forniti con l'attrezzatura. Il legame per i DAT viene misurato per il nucleo striato nella sua interezza e per i singoli nuclei che lo compongono. I valori di legame specifico [(conteggio medio della ROI del nucleo striato – conteggio medio della ROI del background)/conteggio medio della ROI del background] del singolo paziente vengono confrontati con quelli di soggetti normali, pari età, ottenuti da un database centrale fornito con l'attrezzatura.

2.6 - ANALISI STATISTICA

La correlazione tra i parametri di captazione dopaminergica al DATscan (striato, caudato e putamen, bilateralmente) e il punteggio al Test di aprassia ideomotoria (per arto, dita, e gesti con e senza significato, bilateralmente) è stata valutata, separatamente per i due gruppi di pazienti (CBS e PCA), attraverso il calcolo del coefficiente r di Pearson, ed applicando la correzione di Bonferroni per analisi multiple alla soglia di significatività $p < 0.05$. Sono state computate sia la correlazione semplice che la correlazione parziale, utilizzando come covariate le seguenti variabili: età, durata di malattia, punteggio all'UPDRS motoria, punteggio al MMSE.

Tabella n. 5 - Test di aprassia ideomotoria (De Renzi et al., 1980)

Prove preliminari	<i>Valutazione</i>
a. Braccio alzato, mano aperta in avanti, dita divaricate	-----
b. Braccio alzato, mano a pugno in avanti	-----

Movimenti delle dita		
	DESTRA	SINISTRA
D 1. Indice e medio divaricati (segno di V)	3 2 1 0	3 2 1 0
D 2. Indice e pollice a cerchio, restanti dita verticali (segno di ok)	3 2 1 0	3 2 1 0
D 3. Segno delle corna	3 2 1 0	3 2 1 0
4. Indice esteso verso l'alto (altre dita flesse)	3 2 1 0	3 2 1 0
5. Medio inarcato sul dorso dell'indice (altre dita flesse)	3 2 1 0	3 2 1 0
6. Pollice incarcerato fra indice e medio	3 2 1 0	3 2 1 0
7. Dare 3 buffetti, estendendo il medio a scatto dalla falange distale del pollice	3 2 1 0	3 2 1 0
D 8. Schiacciare le dita. Ripetere per 3 volte.	3 2 1 0	3 2 1 0
D 9. Imitare un uomo che cammina, avanzando alternativamente con indice e medio sul piano del tavolo	3 2 1 0	3 2 1 0
D 10. Forbici (aprire e chiudere l'indice sul medio, tenuti orizzontalmente)	3 2 1 0	3 2 1 0
11. Picchiettare in successione le dita dall'indice al mignolo sul tavolo. Ripetere per 3 volte.	3 2 1 0	3 2 1 0
12. Dorso della mano appoggiato sul tavolo, indice e medio estesi: flessione-estensione alternata dell'indice e del medio sul pollice. Ripetere per 3 volte.	3 2 1 0	3 2 1 0
TOTALE		

Movimenti dell'arto superiore e della mano								
	DESTRA				SINISTRA			
1. Palmo aperto sulla spalla opposta	3	2	1	0	3	2	1	0
2. Palmo aperto sulla nuca	3	2	1	0	3	2	1	0
3. Mano aperta, col dorso in alto, orizzontale a livello del mento	3	2	1	0	3	2	1	0
D 4. Saluto militare	3	2	1	0	3	2	1	0
5. Mano a cannocchiale sulla bocca, soffiando	3	2	1	0	3	2	1	0
D 6. Segno di Alt: braccio orizzontale in avanti e palmo aperto	3	2	1	0	3	2	1	0
7. Battere sul tavolo prima col pugno verticale, poi con il palmo aperto. Ripetere 3 volte.	3	2	1	0	3	2	1	0
8. Pugno in avanti appoggiato sulla fronte seguito da palmo aperto e punta delle dita appoggiate sulle labbra. Ripetere 3 volte.	3	2	1	0	3	2	1	0
9. Braccio in fuori, dita estese e divaricate, portato lentamente sulla spalla opposta, mentre le dita si stringono a pugno. Ripetere 3 volte.	3	2	1	0	3	2	1	0
D 10. Segno della croce	3	2	1	0	3	2	1	0
D 11. Segno di matto (la mano sagittale, dita in basso, percuote la fronte). Ripetere per 3 volte.	3	2	1	0	3	2	1	0
D 12. Dare un bacio con la mano, aprendo progressivamente le dita. Ripetere 3 volte.	3	2	1	0	3	2	1	0
TOTALE								

TOTALE (dita + arto superiore e mano) **DESTRA**: _____

TOTALE (dita + arto superiore e mano) **SINISTRA** _____

NELLA NORMA: ≥ 53

Tabella n. 6 - UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Parte III (MDS)

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE
Parte motoria (III)

	PAROLA
0	Normale.
1	Lieve riduzione di espressione, articolazione e/o volume.
2	Monotona, biascicata ma comprensibile; moderatamente disturbata.
3	Marcatamente alterata, difficile da capire.
4	Incomprensibile.

	ESPRESSIONE FACCIALE
0	Normale.
1	Minima ipomimia, potrebbe essere una formale 'faccia da poker'.
2	Lieve ma definita diminuzione anormale della mimica facciale.
3	Ipomimia moderata; le labbra sono talvolta aperte.
4	Faccia amimica, con perdita dell'espressione facciale grave e completa, le labbra sono aperte più di un cm.

	TREMORE A RIPOSO
0	Assente.
1	Lieve e presente solo raramente.
2	Di ampiezza lieve, ma persistente, o di ampiezza moderata ma presente saltuariamente.
3	Di ampiezza moderata e presente quasi sempre.
4	Di ampiezza marcata e presente quasi sempre.
	Arto superiore dx
	Arto superiore sin
	Arto inferiore dx
	Arto inferiore sin

	TREMORE D'AZIONE O POSTURALE ALLE MANI
0	Assente.
1	Lieve; presente durante il movimento.
2	Di ampiezza moderata; presente durante il movimento.
3	Di ampiezza moderata; presente nella postura e durante il movimento.
4	Di ampiezza marcata; interferisce con l'alimentazione.
	Arto superiore dx
	Arto superiore sin

	RIGIDITA'
	<i>Valutata a paziente seduto; ignorare la troclea dentata.</i>
0	Assente.
1	Lieve o evidenziabile solo quando attivata dallo specchio o da altri movimenti.
2	Da lieve a moderata.
3	Marcata, ma un completo range di movimenti può essere facilmente ottenuto.
4	Severa; un completo range di movimenti può essere ottenuto con difficoltà.
	Collo
	Arto superiore dx
	Arto superiore sin
	Arto inferiore dx
	Arto inferiore sin

	‘FINGER TAPS’
	<i>Il paziente tocca ripetutamente con la punta dell’indice la punta del pollice, rapidamente e con la massima ampiezza di movimento possibile. Ciascuna mano viene esaminata singolarmente.</i>
0	Normale.
1	Lieve rallentamento e/o riduzione d’ampiezza.
2	Alterazione moderata. Affaticamento sostanziale e precoce. Può occasionalmente arrestarsi durante il movimento.
3	Alterazione grave. Frequenti esitazioni nell’iniziare il movimento o arresti durante il movimento.
4	Può eseguire il compito solo raramente.
	Arto superiore dx
	Arto superiore sin

	APERTURA E CHIUSURA DEL PUGNO
	<i>Il paziente apre e chiude i pugni rapidamente e con la massima ampiezza di movimento possibile. Ciascuna mano viene esaminata singolarmente.</i>
0	Normale.
1	Lieve rallentamento e/o riduzione d’ampiezza.
2	Alterazione moderata. Affaticamento sostanziale e precoce. Può occasionalmente arrestarsi durante il movimento.
3	Alterazione grave. Frequenti esitazioni nell’iniziare il movimento o arresti durante il movimento.
4	Può eseguire il compito solo raramente.
	Arto superiore dx
	Arto superiore sin

	MOVIMENTI DI PRONO-SUPINAZIONE DELLE MANI
	<i>Il paziente ruota le mani (sul piano verticale o orizzontale) rapidamente e con la massima ampiezza di movimento possibile. Le due mani sono esaminate simultaneamente.</i>
0	Normale.
1	Lieve rallentamento e/o riduzione d’ampiezza.
2	Alterazione moderata. Affaticamento sostanziale e precoce. Può occasionalmente arrestarsi durante il movimento.
3	Alterazione grave. Frequenti esitazioni nell’iniziare il movimento o arresti durante il movimento.
4	Può eseguire il compito solo raramente.
	Arto superiore dx
	Arto superiore sin

	AGILITA’ DEGLI ARTI INFERIORI
	<i>Il paziente batte il tallone sul terreno, rapidamente, sollevando l’intera gamba. L’ampiezza dev’essere di circa 8 cm.</i>
0	Normale.
1	Lieve rallentamento e/o riduzione d’ampiezza.
2	Alterazione moderata. Affaticamento sostanziale e precoce. Può occasionalmente arrestarsi durante il movimento.
3	Alterazione grave. Frequenti esitazioni nell’iniziare il movimento o arresti durante il movimento.
4	Può eseguire il compito solo raramente.
	Arto inferiore dx
	Arto inferiore sin

	ALZARSI DA SEDIA
1	Rallentato, o sono necessari più tentativi.
2	Ha bisogno di usare i braccioli.
3	Tende a cadere all'indietro e può avere la necessità di fare più tentativi, ma riesce ad alzarsi senza aiuto.
4	Incapace ad alzarsi senza aiuto.

	POSTURA
0	Normale, eretta.
1	Non completamente eretta, postura lievemente flessa, potrebbe essere normale per una persona anziana.
2	Postura moderatamente flessa, chiaramente anormale, può essere lievemente flessa da un lato.
3	Gravemente flessa con cifosi; può essere moderatamente flessa da un lato.
4	Marcata flessione con anormalità estrema della postura.

	CAMMINO
0	Normale.
1	Cammina lentamente, può trascinarsi a piccoli passi, non è presente festinatio o propulsione.
2	Cammina con difficoltà, ma non richiede alcuno o poco aiuto; può presentare festinatio, piccoli passi o propulsione.
3	Disturbo grave del cammino, richiede assistenza.
4	Incapace di camminare, anche con assistenza.

	INSTABILITA' POSTURALE
0	Normale.
1	Retropulsione, ma recupera la postura senza aiuto.
2	Assenza dei riflessi posturali; cadrebbe se non sostenuto dall'esaminatore.
3	Molto instabile; tende a perdere l'equilibrio spontaneamente.
4	Incapace di stare in piedi senza assistenza.

	BRADICINESIA E IPOCINESIA
	<i>Combinare rallentamento, esitazione, riduzione dei movimenti degli arti, ridotta ampiezza e povertà di movimento in generale.</i>
0	Nessuna.
1	Rallentamento minimo; potrebbe ancora essere normale. Forse è presente una qualche riduzione d'ampiezza.
2	Lieve rallentamento e povertà dei movimenti, che sono sicuramente anormali. In alternativa è presente una qualche riduzione d'ampiezza.
3	Moderato rallentamento, povertà o riduzione d'ampiezza dei movimenti.
4	Marcato rallentamento, povertà o riduzione d'ampiezza dei movimenti.

TOTALE

--

3 - RISULTATI

3.1- ANALISI SOTTOCORTICALE (DATscan)

3.1.1 – CARATTERISTICHE SOCIODEMOGRAFICHE E CLINICHE DEI SOGGETTI RECLUTATI

Il gruppo dei pazienti CBS è risultato composto da 11 soggetti (8 donne e 3 uomini), con età media pari a 70.27 ± 7.78 anni, durata di malattia di 28.18 ± 14.64 mesi e scolarità di 6.63 ± 2.80 anni. I punteggi di MMSE grezzo sono risultati 19.72 ± 4.10 , i valori di UPDRS totale sono 26.59 ± 18.02 , i valori di aprassia destra sono 39.30 ± 14.27 e aprassia sinistra sono 37.27 ± 18.41 . Il gruppo dei pazienti PCA è risultato composto da 11 soggetti (5 donne/6 uomini), con età media pari a 65.00 ± 7.54 anni, durata di malattia di 29.27 ± 13.56 mesi e scolarità di 7.81 ± 3.97 anni. I punteggi di MMSE grezzo sono risultati 23.54 ± 3.77 , i valori di UPDRS totale sono 7.68 ± 4.21 , i valori di aprassia destra sono 58.91 ± 10.38 e aprassia sinistra sono 55.45 ± 14.56 (vedi Tabella n.7-8).

L'analisi statistica dei due gruppi (CBS e PCA) non ha evidenziato differenze statisticamente significative dal punto di vista di età, durata di malattia, scolarità e dei valori di aprassia tenendo come covariata i valori di UPDRS. Il gruppo CBS ha mostrato punteggi significativamente inferiori rispetto al gruppo PCA per quanto riguarda i punteggi di MMSE grezzo, i valori di UPDRS (totale, destro e sinistro) e tutte le ROIs del DATscan (putamen, caudato, striato) (vedi Tabella n.7-8). Applicando la correzione di Bonferroni per analisi multiple alla soglia di significatività $p < 0.05$ (< 0.002) sono risultati significativamente inferiori nel gruppo CBS rispetto al gruppo PCA solo i valori delle ROIs del DATscan analizzate.

Tabella n.7: Caratteristiche sociodemografiche e cliniche nel gruppo CBS e PCA

SOGGETTI	CBS		PCA		t
SESSO (n. F/M)	n. 11		n. 11		
	8/3		5/6		
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
ETA'	70.3	7.8	65.0	7.5	1,612
MMSE GREZZO	19.7***	4.1	23.5	3.8	-2,711
MESI MALATTIA	28.2	14.6	29.3	13.6	-,181
SCOLARITA'	6.6	2.8	7.8	4.0	-,340
UPDRS TOT	26.6**	18.0	7.7	4.2	3,388
UPDRS DX	10.4**	6.3	2.6	2.0	3,737
UPDRS SIN	8.9***	6.5	3.1	2.0	2,854

p<0.01 *p<0.05

Tabella n.8 - valori di aprassia covariati con UPDRS e ROIs del DATscan nel gruppo CBS e PCA

SOGGETTI SESSO (n. F/M)	CBS n. 11 8/3		PCA n. 11 5/6		t/F
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
APRASSIA SIN ¹	37.3	18.4	55.5	14.6	.001
APRASSIA DX ¹	39.3	14.3	58.9	10.4	.111
APRASSIA DITA SIN	18.4	9.0	27.5	7.0	.032
APRASSIA DITA DX	19.8	8.2	29.6	4.8	.025
APRASSIA ARTO SIN	18.8	9.6	28.0	7.8	.014
APRASSIA ARTO DX	19.5	6.5	29.3	5.9	.224
GESTI NON SIGN SIN	19.9	8.5	30.0	8.8	.243
GESTI NON SIGN DX	20.4	5.9	29.3	7.4	.097
GESTI SIGN SIN	17.4	10.7	25.5	7.0	.201
GESTI SIGN DX	18.9	8.7	29.6	3.6	.097
CAUDATO DX ²	3.5*	0.6	4.3	0.3	-4,115
CAUDATO SIN ²	3.3**	0.9	4.3	0.3	-3,162
PUTAMEN DX ²	3.0*	0.6	3.9	0.4	-4,300
PUTAMEN SIN ²	2.8*	0.7	4.0	0.3	-5,503
STRIATO DX ²	3.2*	0.6	4.1	0.3	-4,332
STRIATO SIN ²	3.0*	0.8	4.1	0.3	-4,279

¹Cut off= 53 ²Cut off= 3.5 *p<0.002 **p<0.01

3.1.2 – CORRELAZIONE DATscan- APRASSIA

La correlazione semplice tra i parametri di captazione dopaminergica al DATscan (striato, caudato e putamen, bilateralmente) e il punteggio al Test di aprassia ideomotoria (per arto, dita, e gesti con e senza significato, bilateralmente) valutata, separatamente per i due gruppi di pazienti (CBS e PCA), attraverso il calcolo del coefficiente r di Pearson non ha evidenziato correlazioni statisticamente significative nei due gruppi, CBS e PCA (vedi tabella n.9 e 10). La correlazione parziale, utilizzando come covariate le seguenti variabili: età, durata di malattia, punteggio all'UPDRS motoria, punteggio al MMSE, non ha evidenziato correlazioni nel gruppo PCA, mentre nel gruppo CBS ha mostrato una correlazione statisticamente significativa tra i valori di aprassia dita di sinistra con i valori nel caudato destro (con tendenza alla significatività per lo striato destro) e nei nuclei striato, caudato e putamen (maggiormente il putamen) di sinistra, ed una correlazione tra i valori di aprassia delle dita di destra con i nuclei striato e putamen di destra (vedi tabella n.11 e 12). Applicando la correzione di Bonferroni per analisi multiple alla soglia di significatività $p < 0.05$ (< 0.001) è rimasta significativa la correlazione tra aprassia dita sinistra con i nuclei striato, caudato e putamen di sinistra, ed una tendenza alla significatività tra aprassia delle dita di destra ed il nucleo putamen destro.

Tabella n.9 – correlazioni semplici tra i parametri di captazione dopaminergica al DATscan e il punteggio al Test di aprassia ideomotoria nei soggetti CBS

Diagnosi = CBS		Caudato destro	Caudato sinistro	Putamen destro	Putamen sinistro	Striato destro	Striato sinistro
Aprassia Dita sinistra	Correlazione	,033	-,191	-,080	-,110	-,026	-,159
	Significatività	,924	,573	,814	,747	,938	,641
	df	11	11	11	11	11	11
Aprassia Arto sinistro	Correlazione	,111	-,084	-,023	,005	,042	-,047
	Significatività	,745	,807	,947	,988	,903	,891
	df	11	11	11	11	11	11
Aprassia Dita destra	Correlazione	-,063	,007	-,211	-,007	-,140	,001
	Significatività	,863	,985	,559	,984	,699	,997
	df	10	10	10	10	10	10
Aprassia Arto destro	Correlazione	,070	,153	-,051	,156	,008	,156
	Significatività	,848	,674	,890	,666	,983	,668
	df	10	10	10	10	10	10
Gesti NON Significativi sinistra	Correlazione	,007	-,169	-,155	-,122	-,079	-,151
	Significatività	,985	,618	,648	,721	,818	,657
	df	11	11	11	11	11	11
Gesti NON Significativi destra	Correlazione	-,084	-,007	-,210	-,011	-,150	-,009
	Significatività	,818	,985	,561	,975	,679	,981
	df	10	10	10	10	10	10
Gesti Significativi sinistra	Correlazione	,122	-,101	,035	,009	,077	-,056
	Significatività	,721	,768	,918	,979	,821	,871
	df	11	11	11	11	11	11
Gesti Significativi destra	Correlazione	,049	,124	-,095	,116	-,026	,122
	Significatività	,894	,734	,795	,749	,944	,738
	df	10	10	10	10	10	10

Tabella n.10 – correlazioni semplici tra i parametri di captazione dopaminergica al DATscan e il punteggio al Test di aprassia ideomotoria nei soggetti PCA

Diagnosi = PCA		Caudato destro	Caudato sinistro	Putamen destro	Putamen sinistro	Striato destro	Striato sinistro
Aprassia Dita sinistra	Correlazione	-,239	-,067	-,063	-,199	-,144	-,151
	Significatività	,479	,844	,854	,557	,672	,657
	df	11	11	11	11	11	11
Aprassia Arto sinistro	Correlazione	-,256	-,149	-,140	-,214	-,202	-,209
	Significatività	,446	,662	,682	,528	,552	,538
	df	11	11	11	11	11	11
Aprassia Dita destra	Correlazione	-,128	,042	,223	,087	,089	,073
	Significatività	,707	,903	,509	,799	,796	,830
	df	11	11	11	11	11	11
Aprassia Arto destro	Correlazione	-,280	-,094	-,062	-,077	-,162	-,100
	Significatività	,404	,783	,856	,821	,635	,770
	df	11	11	11	11	11	11
Gesti NON Significativi sinistra	Correlazione	-,164	,074	,044	-,185	-,043	-,058
	Significatività	,629	,830	,897	,586	,901	,865
	df	11	11	11	11	11	11
Gesti NON Significativi destra	Correlazione	-,228	,078	,074	-,055	-,051	,017
	Significatività	,499	,819	,829	,872	,881	,961
	df	11	11	11	11	11	11
Gesti Significativi sinistra	Correlazione	-,318	-,325	-,274	-,205	-,315	-,310
	Significatività	,340	,330	,415	,545	,345	,353
	df	11	11	11	11	11	11
Gesti Significativi destra	Correlazione	-,159	-,254	,047	,102	-,039	-,097
	Significatività	,641	,451	,891	,766	,911	,776
	df	11	11	11	11	11	11

Tabella n.11 – correlazioni parziali tra i parametri di captazione dopaminergica al DATscan e il punteggio al Test di aprassia ideomotoria nei soggetti CBS

Variabili di controllo	Diagnosi = CBS		Caudato destro	Caudato sinistro	Putamen destro	Putamen sinistro	Striato destro	Striato sinistro
Età MMSE grezzo Durata malattia UPDRS totale	Aprassia Dita sinistra	Correlazione	-,894	-,978	-,832	-,993	-,867	-,992
		Significatività	,041	,004*	,080	,001*	,057	,001*
		df	3	3	3	3	3	3
	Aprassia Arto sinistro	Correlazione	-,778	-,674	-,753	-,724	-,769	-,699
		Significatività	,121	,212	,142	,167	,128	,189
		df	3	3	3	3	3	3
	Aprassia Dita destra	Correlazione	-,846	-,385	-,923	-,610	-,890	-,477
		Significatività	,071	,522	,025	,275	,043	,417
		df	3	3	3	3	3	3
	Aprassia Arto destro	Correlazione	-,600	-,026	-,705	-,262	-,657	-,119
		Significatività	,285	,967	,183	,670	,228	,849
		df	3	3	3	3	3	3
	Gesti NON Significativi sinistra	Correlazione	-,653	-,504	-,766	-,613	-,715	-,551
		Significatività	,232	,387	,131	,271	,175	,336
df		3	3	3	3	3	3	
Gesti NON Significativi destra	Correlazione	-,731	-,267	-,848	-,493	-,795	-,358	
	Significatività	,161	,665	,069	,399	,108	,554	
	df	3	3	3	3	3	3	
Gesti Significativi sinistra	Correlazione	-,643	-,762	-,491	-,717	-,567	-,751	
	Significatività	,242	,134	,401	,173	,319	,143	
	df	3	3	3	3	3	3	
Gesti Significativi destra	Correlazione	-,762	-,218	-,830	-,452	-,801	-,311	
	Significatività	,134	,725	,082	,445	,103	,610	
	df	3	3	3	3	3	3	

*correlazione significativa anche dopo correzione di Bonferroni per confronti multipli

Tabella n.12 – correlazioni parziali tra i parametri di captazione dopaminergica al DATscan e il punteggio al Test di aprassia ideomotoria nei soggetti PCA

Variabili di controllo	Diagnosi = PCA		Caudato destro	Caudato sinistro	Putamen destro	Putamen sinistro	Striato destro	Striato sinistro
Età MMSE grezzo Durata malattia UPDRS totale	Aprassia Dita sinistra	Correlazione	,083	,289	,311	,015	,277	,261
		Significatività	,860	,529	,497	,975	,548	,571
		df	5	5	5	5	5	5
	Aprassia Arto sinistro	Correlazione	,109	,113	,304	,068	,284	,153
		Significatività	,817	,809	,507	,884	,536	,744
		df	5	5	5	5	5	5
	Aprassia Dita destra	Correlazione	-,020	,150	,536	,149	,394	,249
		Significatività	,966	,749	,215	,749	,382	,590
		df	5	5	5	5	5	5
	Aprassia Arto destro	Correlazione	-,111	-,025	,378	,109	,229	,066
		Significatività	,813	,957	,403	,816	,622	,888
		df	5	5	5	5	5	5
	Gesti NON Significativi sinistra	Correlazione	,158	,438	,503	-,031	,460	,353
		Significatività	,734	,325	,250	,948	,299	,437
df		5	5	5	5	5	5	
Gesti NON Significativi destra	Correlazione	-,147	,268	,421	-,093	,243	,157	
	Significatività	,754	,562	,346	,843	,599	,737	
	df	5	5	5	5	5	5	
Gesti Significativi sinistra	Correlazione	,001	-,124	,010	,121	,008	-,011	
	Significatività	,998	,791	,982	,797	,986	,982	
	df	5	5	5	5	5	5	
Gesti Significativi destra	Correlazione	,078	-,279	,458	,477	,385	,142	
	Significatività	,868	,545	,302	,279	,394	,762	
	df	5	5	5	5	5	5	

3.2 – ANALISI CORTICALE (FDG-PET)

3.2.1 - CARATTERISTICHE SOCIODEMOGRAFICHE E CLINICHE DEI SOGGETTI SOTTOPOSTI A FDG-PET CEREBRALE

Un sottogruppo dei pazienti reclutati, composto da soggetti sia CBS che PCA, è stato sottoposto oltre all'esame DATscan anche a PET cerebrale con FDG. Il sottogruppo CBS è risultato composto da 6 soggetti (3 donne e 3 uomini), con età media pari a 71.50 ± 7.63 anni, durata di malattia di 32.17 ± 15.79 mesi e scolarità di 7.17 ± 3.48 anni. I punteggi di MMSE grezzo sono risultati 21.17 ± 4.87 , i valori di UPDRS totale sono 22.92 ± 14.21 , i valori di aprassia destra sono 39.40 ± 14.03 e aprassia sinistra sono 39.83 ± 17.31 . Il sottogruppo dei pazienti PCA è risultato composto da 7 soggetti (3 donne/4 uomini), con età media pari a 64.28 ± 8.61 anni, durata di malattia di 28.00 ± 16.15 mesi e scolarità di 7.29 ± 3.03 anni. I punteggi di MMSE grezzo sono risultati 24.14 ± 4.25 , i valori di UPDRS totale sono 7.64 ± 3.12 , i valori di aprassia destra sono 62.43 ± 7.81 e aprassia sinistra sono 58.71 ± 15.77 . Il gruppo dei controlli sani è risultato composta da 32 soggetti (16 donne e 16 uomini), con età media pari a 64.53 ± 9.62 anni e scolarità di 9.78 ± 2.97 anni. I punteggi di MMSE grezzo sono risultati 28.94 ± 0.91 . (vedi Tabella n.13)

L'analisi statistica dei due sottogruppi (CBS e PCA) non ha evidenziato differenze statisticamente significative dal punto di vista di età, durata di malattia, punteggio MMSE, scolarità e dei valori di aprassia tenendo come covariata i valori di UPDRS. Il gruppo CBS ha mostrato punteggi significativamente inferiori rispetto al gruppo PCA per quanto riguarda i valori di UPDRS (totale, destro e sinistro), che non rimangono significativi applicando la correzione di Bonferroni per analisi multiple alla soglia di significatività $p < 0.05$.

Tabella n.13: *caratteristiche sociodemografiche e cliniche del sottogruppo di soggetti che ha effettuato lo studio PET cerebrale con FDG*

PET FDG SESSO (n. F/M)	CONTROLLI 16/16		CBS n. 6 3/3		PCA n. 7 3/4		t/F
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
ETA'	64.5	9.6	71.5	7.6	64.3	8.6	1.600
MMSE GREZZO	28.9	0.9	21.1	4.8	24.1	4.3	-1.47
MESI MALATTIA	/	/	32.2	15.8	28.0	16.2	,469
SCOLARITA'	9.8	3.0	7.2	3.5	7.3	3.0	,333
UPDRS TOT	/	/	22.9***	14.2	7.6	3.1	2.580
UPDRS DX	/	/	9.5**	4.2	2.5	1.8	4.228
UPDRS SIN	/	/	7.3***	3.4	3.0	1.3	2.922
APRASSIA SIN ¹	/	/	39.8	17.4	58.7	15.8	2.170
APRASSIA DX ¹	/	/	39.4	14.0	62.4	7.8	.920
APRASSIA DITA SIN	/	/	19.7	9.2	29.0	7.7	2.363
APRASSIA DITA DX	/	/	19.8	7.1	31.4	3.4	1.918
APRASSIA ARTO SIN	/	/	20.2	8.3	29.7	8.2	1.920
APRASSIA ARTO DX	/	/	19.6	7.0	31.0	4.7	.261
GESTI NON SIGN SIN	/	/	20.2	8.3	32.0	8.1	3.058
GESTI NON SIGN DX	/	/	19.4	6.2	31.6	6.3	.608
GESTI SIGN SIN	/	/	19.7	9.8	26.7	8.3	1.252
GESTI SIGN DX	/	/	20.0	8.0	30.9	2.0	1.029

¹Cut off = 53 **p<0.01 ***p<0.05 vs. PCA

3.2.2 - ANALISI QUANTITATIVA (SPM)

3.2.2.1 - CONFRONTO FRA GRUPPI: CBS < PCA

Le aree di ipometabolismo statisticamente significative evidenziate nel confronto fra il gruppo dei 6 pazienti CBS e quello dei 7 pazienti PCA si localizzano a livello di:
 -lobo frontale sinistro (superiore, medio, inferiore opercolare-triangolare-orbitario)
 -lobo temporale sinistro (polare superiore e polare medio)

La Figura n. 10 mostra i cluster significativi ottenuti tramite l'analisi con SPM utilizzando tre covariate (età, MMSE, durata di malattia), voxel threshold con $p < 0.05$ uncorrected ed extent threshold di n. 809 voxels. Le immagini mostrano i cluster significativi con $p < 0.05$, corretta al livello cluster.

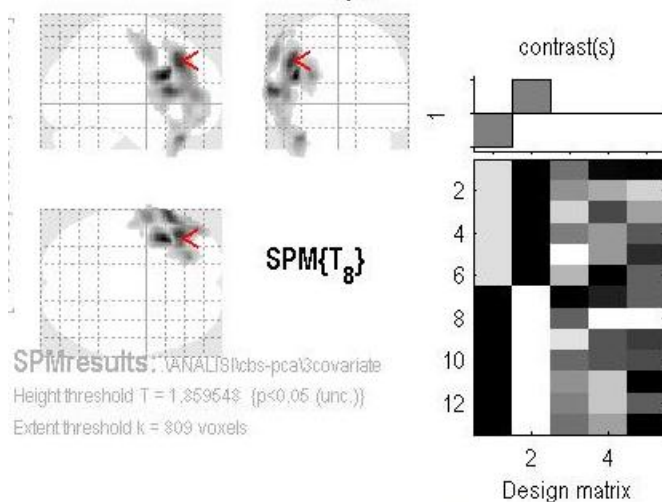
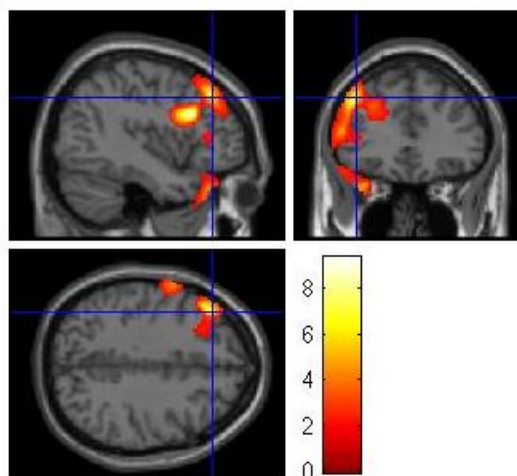


Figura 10 – cluster statisticamente significativi nel confronto fra gruppi CBS < PCA ottenuti tramite l'analisi con SPM



3.2.2.2 – CONFRONTO FRA GRUPPI: PCA < CBS

Le aree di ipometabolismo statisticamente significative evidenziate nel confronto fra il gruppo dei 7 pazienti PCA e quello dei 6 pazienti CBS si localizzano a livello di:

- lobo temporale destro (superiore, medio, inferiore, fusiforme)
- lobo parietale destro (lobulo superiore, inferiore, precuneo)
- lobo occipitale destro (superiore, medio, inferiore, cuneo)

La Figura n. 11 mostra i cluster significativi ottenuti tramite l'analisi con SPM utilizzando tre covariate (età, MMSE, durata di malattia), voxel threshold con $p < 0.05$ uncorrected ed extent threshold di n. 837 voxels. Le immagini mostrano i cluster significativi con $p < 0.05$, corretta al livello cluster.

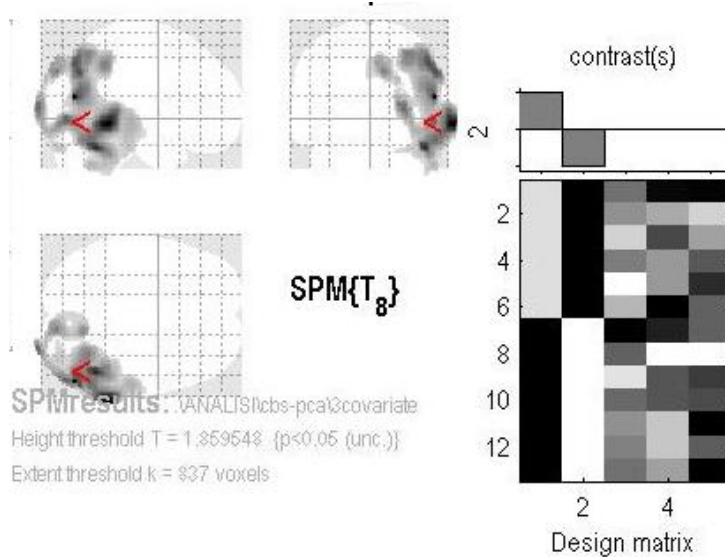
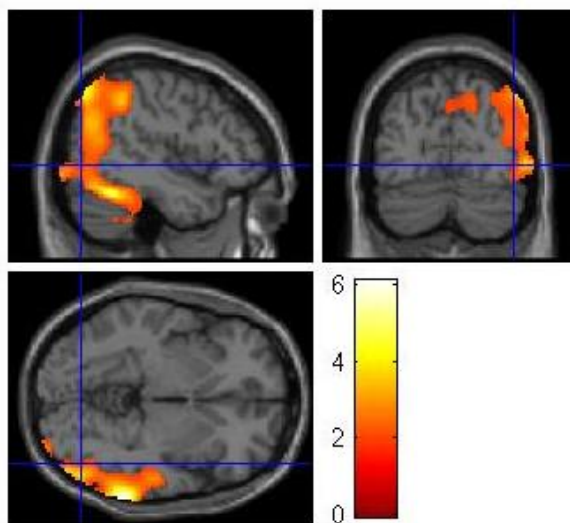


Figura 11 – cluster statisticamente significativi nel confronto fra gruppi PCA < CBS ottenuti tramite l'analisi con SPM



3.2.2.3 – CONFRONTO FRA GRUPPI: CBS < CONTROLLI

Le aree di ipometabolismo statisticamente significative evidenziate nel confronto fra il gruppo dei 6 pazienti CBS e quello dei 32 controlli si localizzano a livello di:

- lobo frontale sin (giro superiore, medio, inferiore opercolare-triangolare-orbitario)
- lobo temporale sin (superiore, medio, inferiore, fusiforme, polo superiore e medio)
- lobo parietale sinistro (lobulo superiore, inferiore, precuneo)

La Figura 12 mostra i cluster significativi ottenuti tramite l'analisi con SPM utilizzando due covariate (età, sesso), voxel threshold con $p < 0.05$ uncorrected ed extent threshold di n. 1972 voxels. Le immagini mostrano i cluster significativi con $p < 0.05$, corretta al livello cluster.

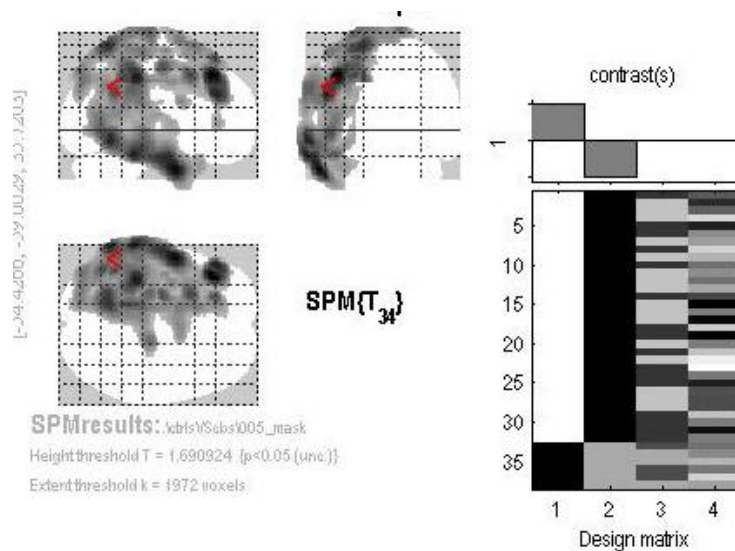
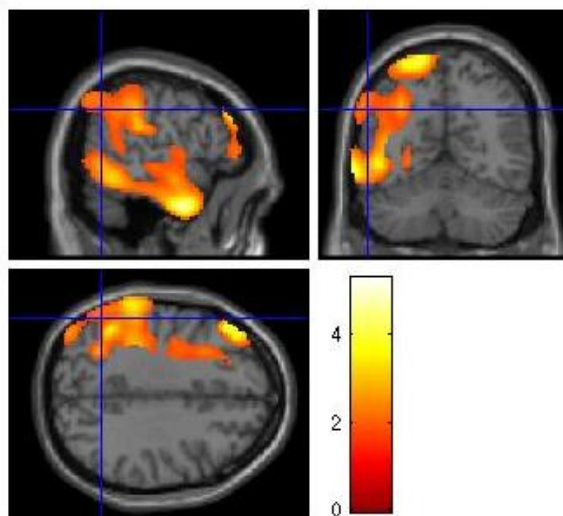


Figura 12 – cluster statisticamente significativi nel confronto fra gruppi CBS < controlli ottenuti tramite l'analisi con SPM



3.2.2.4 – CONFRONTO FRA GRUPPI: PCA < CONTROLLI

Le aree di ipometabolismo statisticamente significative evidenziate nel confronto fra il gruppo dei 7 pazienti PCA e quello dei 32 controlli si localizzano a livello di:

- lobo temporale destro (giro superiore, medio, inferiore, fusiforme)
- lobo parietale destro (lobulo parietale superiore, inferiore, precuneo)
- lobo occipitale destro (giro superiore, medio, cuneo)

La Figura 13 mostra i cluster significativi ottenuti tramite l'analisi con SPM utilizzando due covariate (età, sesso), voxel threshold con $p < 0.05$ uncorrected ed extent threshold di n. 4715 voxels. Le immagini mostrano i cluster significativi con $p < 0.05$, corretta al livello cluster.

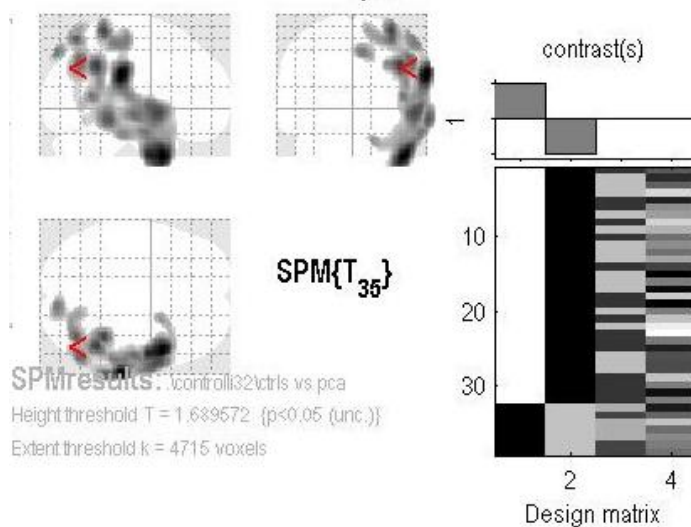
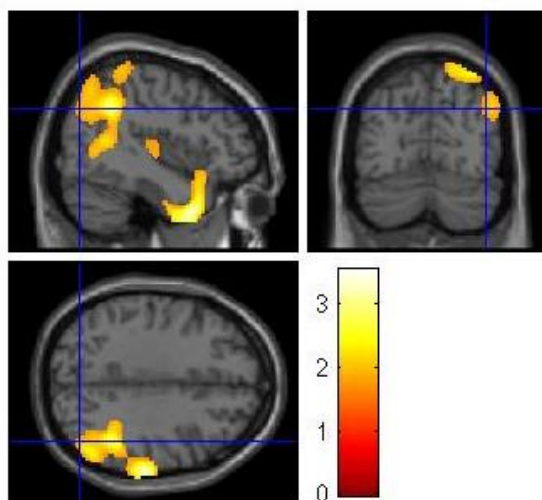


Figura 13 – cluster statisticamente significativi nel confronto fra gruppi PCA < controlli ottenuti tramite l'analisi con SPM



3.2.2.5 – CORRELAZIONI CORTICALI

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra i valori totali di aprassia (destra e sinistra sommate insieme) e le aree di ipometabolismo cerebrale, sia nel gruppo PCA che nel gruppo CBS. Analizzando i valori di aprassia destra e sinistra separatamente, solo nel gruppo CBS è stata evidenziata un'area a livello del lobo frontale sinistro (giro superiore, medio, inferiore opercolare-triangolare) che correla in modo statisticamente significativo con i valori di aprassia destra (vedi Figura 14). Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra le aree di metabolismo cerebrale nel gruppo CBS con i valori di aprassia sinistra, né nel gruppo PCA sia con i valori di aprassia destra che sinistra.

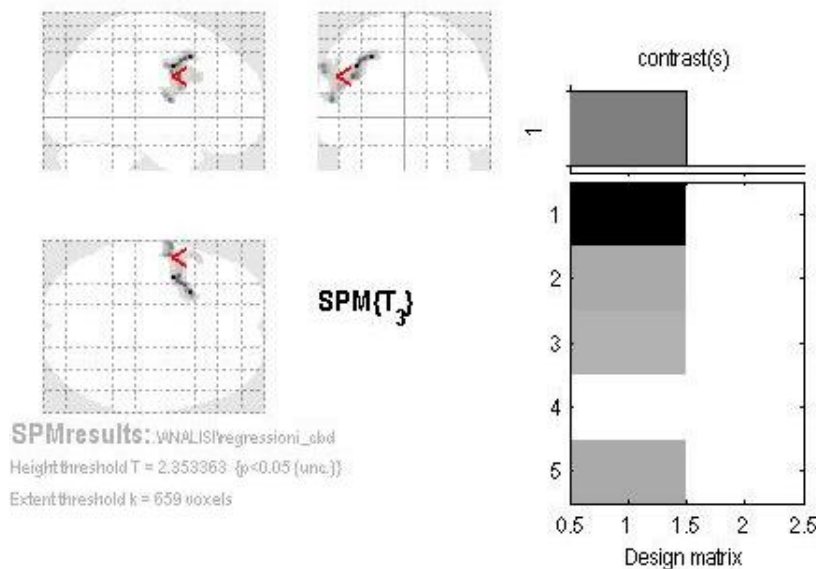
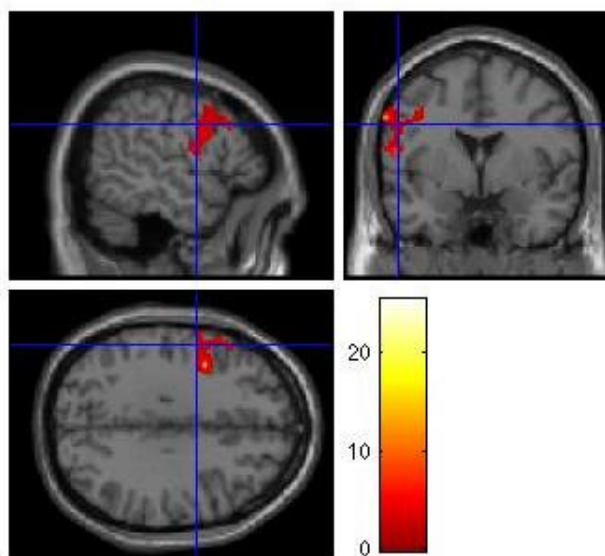


Figura 14 – cluster di correlazione statisticamente significativi con i valori di aprassia destra nel gruppo CBS tramite l'analisi con SPM



4 – DISCUSSIONE

L'aprassia è un disordine del movimento volontario, presente sia su comando che su imitazione, e consiste nell'incapacità da parte di un soggetto di portare a termine l'esecuzione di un gesto, nonostante l'integrità dei sistemi motorio e sensitivo e l'assenza di problemi di coordinazione o di deficit di comprensione (Gross et al., 2008). L'aprassia è uno dei sintomi riscontrati più frequentemente nei pazienti affetti da CBS (circa il 70-80%): questa è una patologia neurodegenerativa caratterizzata a livello anatomopatologico da prevalente atrofia a livello della corteccia fronto-parietale con perdita neuronale, gliosi e deposizione di proteina tau nella sostanza grigia, neocorteccia, gangli della base e tronco encefalico (Dickson et al., 2002).

Sin dall'inizio del XX secolo sono stati proposti numerosi modelli cognitivi per identificare le fasi della programmazione del movimento e per identificarne il valore localizzatorio a livello anatomico cerebrale, studiando principalmente i casi dovuti a lesioni focali. Già Liepmann nel 1905 identificò nel lobo parietale sinistro la sede delle rappresentazioni dell'azione da compiere, in termini di tempo, spazio e forma, nei soggetti destrimani. Successivamente il modello di Rothi, Ochipa, Heilman (1991) ha permesso di identificare più precisamente nel lobulo parietale inferiore di sinistra la regione principale deputata al controllo superiore del gesto (Rothi et al., 1997). In particolare il lobulo sopramarginale ed il giro angolare contengono informazioni relative al programma motorio visuocinetico che sono poi implementate in aree premotorie dell'emisfero sinistro. Anche il lobulo parietale superiore potrebbe avere un ruolo fondamentale nel tradurre il programma motorio in informazioni somatosensoriali che guidino il movimento attuale (Kareken et al., 1998). Sembrerebbe quindi che in questi casi vi sia una dominanza sinistra per la memorizzazione ed esecuzione del gesto, con entrambe le mani. Al contrario, nelle forme di aprassia su base neurodegenerativa, la dominanza emisferica sinistra è maggiormente discussa. I primi studi di neuroimaging in pazienti con aprassia degenerativa hanno evidenziato infatti aree di ipometabolismo cerebrale localizzate a livello parietale o parieto-frontale bilaterale o aree di riduzione del flusso cerebrale a livello parietale secondarie ad alterazioni frontali, per disconnessione da afferenze

provenienti dall'area supplementare motoria e premotoria (Jobst et al., 1992; Kareken et al., 1998).

Successivamente ai primi studi sull'aprassia, in letteratura sono emersi case reports e piccoli studi osservazionali che ne suggerivano anche un'eziologia sottocorticale (Agostoni et al., 1983; De Renzi et al., 1986; Tredici, 1987; Ferro et al., 1987; Tabaki et al., 2010). Tuttavia, una metanalisi di circa 82 casi di aprassia su base lesionale (con conferma della lesione anatomopatologica o mediante TC/RMN) evidenziò come lesioni isolate a carico dei gangli della base (pallido, putamen e caudato) raramente fossero causa di aprassia per se. Questa era clinicamente più manifesta quando le lesioni avevano un coinvolgimento addizionale delle fibre associative di sostanza bianca adiacenti (in particolare il fascicolo longitudinale superiore e le connessioni fronto-striatali) (Pramstaller et al., 1996). Pertanto, una lesione isolata a carico dei gangli della base non è necessaria né sufficiente a causare aprassia. Tuttavia quando è associata a disfunzione delle componenti corticali del network predisposto nella sequenza motoria, si possono manifestare tipi di aprassia ideomotoria clinicamente evidenti (Leiguarda et al., 2001).

Pur tenendo in considerazione l'eterogeneità clinica e anatomopatologica dei pazienti affetti da CBS, obiettivo primario di questo studio è stato valutare una possibile correlazione tra la disfunzione sottocorticale dei gangli della base, evidenziata tramite riduzione di uptake dopaminergico con metodica SPECT con ioflupano, ed il grado di aprassia riscontrato alla valutazione clinica in questi pazienti. Inoltre è stato effettuato uno studio dei pattern di metabolismo corticale tramite metodica PET FDG, negli stessi pazienti, per valutare l'interessamento del network corticale.

I due gruppi di soggetti reclutati nel nostro studio (CBS e PCA) sono risultati omogenei dal punto di vista dell'età, durata di malattia, scolarità e dei valori di aprassia tenendo come covariata i valori di UPDRS. Il gruppo CBS ha mostrato valori significativamente inferiori rispetto al gruppo PCA per quanto riguarda il punteggio di MMSE grezzo, i valori di UPDRS (totale, destro e sinistro) ed i valori di uptake in tutte le ROIs del DATscan. Questi ultimi sono gli unici valori ad essersi

confermati significativamente inferiori nel gruppo CBS dopo correzione con Bonferroni (<0.002). Il riscontro di un'alterazione dopaminergica sottocorticale nei soggetti CBS rispetto alle altre forme di demenza su base neurodegenerativa è confermato dai dati presenti in letteratura. Diversi studi hanno infatti dimostrato tramite metodica SPECT con ioflupano la presenza di un deficit dopaminergico sottocorticale a livello dei gangli della base in pazienti affetti da CBS, in fase precoce o durante l'evoluzione della malattia (Ceravolo et al., 2013).

Nel nostro studio, l'analisi di correlazione semplice tra la disfunzione dopaminergica sottocorticale misurata al DATscan ed i valori di aprassia nei due gruppi, CBS e PCA, non ha evidenziato valori statisticamente significativi. Le correlazioni parziali sono state effettuate tenendo in considerazione le seguenti variabili di controllo: età, durata di malattia, punteggio all'UPDRS motoria, punteggio al MMSE. In questo caso è stata riscontrata nel gruppo CBS una correlazione statisticamente significativa tra i valori di aprassia delle dita di sinistra con la riduzione dei valori di uptake nel nucleo caudato destro (con tendenza alla significatività anche per il nucleo striato destro) e nei nuclei striato, caudato e putamen di sinistra (maggiormente il putamen). Inoltre è risultata significativa la correlazione tra i valori di aprassia delle dita di destra con il nucleo striato e putamen di destra. Applicando la correzione di Bonferroni per analisi multiple alla soglia di significatività $p < 0.05$ (< 0.001), è stata confermata la significatività per aprassia delle dita di sinistra con i nuclei striato, caudato e putamen di sinistra, e solo una tendenza alla significatività per l'aprassia delle dita di destra con il putamen destro.

Ad oggi, non vi sono dati in letteratura sul contributo dei gangli della base sul disturbo prassico in soggetti con CBS. Il nostro risultato va pertanto considerato come esplorativo, anche in considerazione della ridotta numerosità del campione analizzato, suggerendo tuttavia la possibilità di un contributo sottocorticale al deficit prassico presente nei soggetti CBS. Nel nostro studio è stata evidenziata una distribuzione asimmetrica per maggior interessamento dei nuclei della base di sinistra: ciò potrebbe suggerire una possibile dominanza del lato sinistro per quanto riguarda il contributo sottocorticale in soggetti con aprassia degenerativa. In

letteratura vi sono pochi dati relativi all'asimmetria sottocorticale, nonostante invece a livello corticale l'area critica per il disturbo prassico lesionale risieda principalmente nell'emisfero di sinistra. Tuttavia i nostri dati confermano quanto già segnalato nel lavoro di metanalisi di Pramstaller e colleghi (1996) sulle aprassie su base lesionale sottocorticale, in cui la maggior parte delle lesioni sottocorticali descritte si trovava nell'emisfero dominante sinistro, mentre l'aprassia poteva essere bilaterale o coinvolgere la mano sinistra (Pramstaller et al., 1996).

Analizzando il gruppo dei soggetti PCA, questi non hanno mostrato correlazioni statisticamente significative tra aprassia e nuclei della base né ai confronti semplici né a quelli parziali, nonostante i loro punteggi di aprassia, covariata per i punteggi di UPDRS, siano risultati non significativamente differenti rispetto al gruppo di CBS. Questi soggetti hanno riportato valori di DATscan migliori rispetto ai soggetti CBS e sostanzialmente nei limiti di norma (considerando i valori di cut off), confermando quanto noto dalla letteratura (McMonagle et al., 2006). Si può pertanto concludere come nel gruppo di soggetti PCA non vi sia un contributo sottocorticale per il sintomo aprassico, confermandone l'importanza come gruppo di controllo neurodegenerativo in questo studio.

Obiettivo secondario di questo studio è stata l'analisi del metabolismo cerebrale in un sottogruppo dei soggetti reclutati, per valutare il coinvolgimento corticale e calcolarne la correlazione con il sintomo prassico. In questi soggetti (CBS e PCA) non si sono evidenziate differenze statisticamente significative dal punto di vista di età, durata di malattia, punteggio MMSE, scolarità e dei valori di aprassia tenendo come covariata i valori di UPDRS. Il gruppo CBS ha mostrato punteggi significativamente inferiori rispetto al gruppo PCA per quanto riguarda i valori di UPDRS (totale, destro e sinistro), che non sono tuttavia rimasti significativi applicando la correzione di Bonferroni per analisi multiple alla soglia di significatività $p < 0.05$.

L'analisi corticale tramite SPM delle immagini di metabolismo cerebrale ottenute con metodica PET cerebrale con FDG ha permesso di evidenziare nei soggetti CBS

una maggior compromissione delle aree cerebrali fronto-parieto-temporali sinistre rispetto al gruppo dei controlli sani, ed una distribuzione più posteriore, con interessamento di aree cerebrali temporo-parieto-occipitali destre nel gruppo PCA, rispetto allo stesso gruppo di controlli. Confrontando tra loro i gruppi CBS e PCA, si è riscontrata un'area di maggior ipometabolismo prevalentemente frontale sinistra (giro superiore, medio ed inferiore opercolare-triangolare-orbitario) nei soggetti CBS rispetto al gruppo PCA.

Il maggior interessamento emisferico sinistro nei soggetti CBS, con un coinvolgimento in generale più anteriore rispetto soggetti ai PCA, conferma quanto già noto dalla letteratura. Fin dai primi studi funzionali in soggetti CBS si sono evidenziate aree di ipometabolismo e riduzione del flusso cerebrale asimmetriche, principalmente a livello fronto-parietale (Eidelberg et al., 1991; Sawle et al., 1991; Okuda et al., 1995; Markus et al., 1995; Turaga et al., 2013). Un lavoro con PET cerebrale con FDG in soggetti affetti da CBS ha mostrato aree di ipometabolismo cerebrale, con distribuzione asimmetrica, a livello di area supplementare motoria, area precentrale e laterale motoria, giro prefrontale dorsolaterale e parte anteriore del lobulo parietale inferiore, suggerendo come in questi soggetti vi sia un coinvolgimento più diffuso del network neurale solitamente deputato all'esecuzione del movimento e del suo controllo (Garraux et al., 2000). Un altro recente lavoro con RMN encefalo e PET con FDG in soggetti CBS ha dimostrato una correlazione tra le aree di atrofia corticale e di ipometabolismo riscontrate, con distribuzione asimmetrica temporo-parietale sinistra (Turaga et al., 2013). È interessante notare come, nel nostro studio, il riscontro di aree di ipometabolismo corticale asimmetrico, emisferico sinistro nei soggetti CBS sia speculare con il prevalente coinvolgimento dei nuclei della base di sinistra osservato a livello sottocorticale.

Analizzando il gruppo PCA, questo ha mostrato in generale un'asimmetria nella distribuzione del metabolismo cerebrale per maggior compromissione emisferica destra, ed un interessamento più posteriore rispetto ai CBS. In letteratura un primo studio con PET FDG in 6 PCA ha mostrato aree di ipometabolismo nella corteccia associativa parietale laterale e mediale con variabile coinvolgimento delle adiacenti

aree associative temporale e occipitale. L'analisi individuale riportava alcuni soggetti in cui vi era marcata asimmetria sia per il metabolismo che per l'atrofia (Schmidtke et al., 2005). Un altro studio ha mostrato aree di marcato ipometabolismo glucidico alla PET con FDG in soggetti PCA a livello degli emisferi cerebrali posteriori rispetto ai controlli e nelle regioni occipito-parietali rispetto a soggetti AD, in entrambi i casi con maggior compromissione destra rispetto alla sinistra. Gli autori conclusero identificando nei soggetti PCA un'alterazione a livello della via dorsale per il processamento dell'informazione visiva (Nestor et al., 2003).

Infine nel nostro studio è stata effettuata un'analisi di correlazione tra le aree di metabolismo cerebrale ottenute alla PET con FDG ed i valori di aprassia nei due gruppi (CBS e PCA). I soggetti CBS hanno presentato una correlazione statisticamente significativa tra i valori di aprassia destra ed un'area corticale frontale sinistra a livello del giro superiore, medio ed inferiore (opercolare e triangolare). Non si sono invece evidenziate aree di ipometabolismo cerebrale che correlassero in modo statisticamente significativo con l'aprassia sinistra nel gruppo CBS, nè con aprassia destra e sinistra nel gruppo PCA. Inoltre, nonostante molte delle aree corticali responsabili di aprassia siano sovramodali e quindi possano correlare non solo con l'aprassia controlaterale, ma anche con l'aprassia totale, non si sono riscontrate aree di ipometabolismo cerebrale che correlassero in modo statisticamente significativo con i valori di aprassia totale (destra e sinistra sommate) per entrambi i gruppi. Tale assenza di correlazione non era attesa, ma potrebbe essere giustificata dalla ridotta numerosità del campione considerato, che, pur in presenza di aree di ipometabolismo cerebrale nei due gruppi, non ha permesso di raggiungere la significatività statistica in questi confronti.

Nell'insieme i dati di correlazione suggeriscono la presenza di un'area critica nell'emisfero di sinistra a livello frontale per quanto riguarda il controllo dell'aprassia destra nei soggetti CBS. L'interessamento di aree anteriori come quelle frontali nella comparsa di aprassia è noto da tempo e diversi case reports hanno dimostrato come un danno a carico della corteccia frontale sinistra, in particolare il giro frontale medio sinistro, e le sue strutture sottocorticali, possano esser sufficienti

per determinare l'insorgenza di aprassia ideomotoria senza lesioni parietali (Haaland et al., 2000; Leiguarda et al., 2000; Hanna-Pladdy et al., 2001). Uno studio PET cerebrale con FDG in 18 soggetti affetti da CBS con aprassia degli arti superiori ha evidenziato aree di ipometabolismo nel lobulo parietale superiore e nell'area supplementare motoria frontale in quei soggetti che avevano una maggior frequenza di errori ai test prassici, indicando un coinvolgimento nel network parieto-frontale (Peigneux et al., 2001). Un successivo studio con tecnica DTI (diffusion tensor imaging) ha mostrato una riduzione dell'anisotropia frazionata nei tratti di connessione fronto-parietale, nelle fibre associative intraparietali e nel corpo calloso di pazienti affetti da CBS. Tramite metodica con voxel-based morphometry gli autori hanno dimostrato una prevalente riduzione della sostanza grigia nell'emisfero cerebrale di sinistra (corteccia frontale inferiore e premotoria, opercolo parietale, giro temporale superiore e ippocampo) e una correlazione tra l'aprassia attuale e l'anisotropia frazionata nelle fibre associative fronto-parietali (Borroni et al., 2008). Un altro recente lavoro in pazienti CBS ha confermato come la presenza di aprassia ideomotoria sia associata ad atrofia corticale e sottocorticale frontale posteriore sinistra. Gli autori hanno concluso postulando che gli engrammi motori in questa patologia risiedessero in aree differenti da quelle usualmente note per determinare aprassia, come la corteccia parietale inferiore (Huey et al., 2009).

Uno dei limiti principali di questo studio è la ridotta numerosità del campione analizzato, fattore principalmente dovuto alla bassa prevalenza nella popolazione generale delle sindromi neurodegenerative considerate, CBS e PCA. Principale obiettivo futuro dello studio sarà pertanto aumentare la casistica reclutata, al fine di ottenere un campione di soggetti più ampio ed omogeneo. Inoltre verrà completato lo studio corticale con PET cerebrale con FDG in quei soggetti che, già reclutati, ancora non sono stati sottoposti all'esame. Successivo obiettivo dello studio sarà l'analisi di network cognitivi più ampi in regioni corticali e sottocorticali che medino la comprensione e produzione dell'azione. La possibilità di individuare una disconnessione funzionale in diverse regionali corticali e sottocorticali funzionalmente correlate, come già suggerito in letteratura (Borroni et al., 2008), potrebbe dare un importante contributo nell'analisi del coinvolgimento dei nuclei

della base nel disturbo aprassico. Come già descritto (Lehmann et al., 2013), l'utilizzo di template di network cognitivi tramite SPM, piuttosto che l'analisi di aree discrete, potrebbe aiutare a meglio comprendere come la concomitante interazione tra più aree appartenenti allo stesso network possa influire sulla sintomatologia aprassica. Ulteriore obiettivo futuro dello studio sarà monitorare nel tempo i soggetti reclutati, per individuare se e quali domini cognitivi risulteranno progressivamente maggiormente compromessi, ed il grado di evoluzione della sintomatologia prassica. Ciò potrebbe migliorare l'accuratezza diagnostica in questi soggetti, in assenza di un dato anatomopatologico a conferma della diagnosi (Boeve et al., 2011), e potrebbe fornire importanti informazioni sul valore predittivo dei dati di imaging corticale e sottocorticale sull'evoluitività del disturbo prassico in questi soggetti.

In conclusione, il controllo superiore del movimento e del gesto è attribuibile ad un network cortico-sottocorticale che coinvolge prevalentemente la corteccia fronto-parietale e le sue relative connessioni. Mentre la componente corticale del network è stata ripetutamente investigata in letteratura, confermandone l'importanza nel determinare aprassia, un'alterazione a carico dei gangli base non è necessaria né sufficiente per la fenomenologia aprassica, ma potrebbe aggiungere un contributo alla disfunzione fronto-parietale corticale. Con questo studio abbiamo confermato la correlazione tra la componente corticale e la presenza di aprassia in soggetti affetti da CBS, e abbiamo dimostrato come vi sia in questa patologia anche un coinvolgimento di una componente sottocorticale a livello dei gangli della base sull'entità dei disturbi prassici. Secondariamente, abbiamo confermato l'importanza dell'imaging funzionale, tramite metodiche avanzate di medicina nucleare come la PET con FDG e la SPECT con ioflupano, nell'indagare i network corticali e sottocorticali preposti al controllo del movimento nelle malattie neurodegenerative. Nonostante i reperti anatomo-patologici rimangano il gold standard per lo studio dei meccanismi patologici alla base delle patologie neurodegenerative, queste tecniche forniscono la possibilità di conoscerne *in vivo* le alterazioni funzionali e microstrutturali alla base della loro fenomenologia clinica: esse possono fornire un contributo fondamentale nello studio del disturbo aprassico in soggetti con malattia neurodegenerativa, consentendo una miglior comprensione dei suoi correlati neurali.

5 - BIBLIOGRAFIA

- Albanese A, Lalli S. Is this dystonia? *Movement disorder* 2009; 24:1725-1731.
- Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130(Pt 10):2636-2645.
- Alves L, Correia AS, Miguel R, Alegria P, Bugalho P. Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. *Frontiers in neurology* 2012; 3:63.
- Andreasen N, Sjögren M, Blennow K. CSF markers for Alzheimer's disease: total tau, phospho-tau and Abeta42. *The world journal of biological psychiatry* 2003; 4(4):147-155.
- Appollonio I, Leone M, Isella V, Piamarta F, Consoli T, Villa ML, Forapani E, Russo A, Nichelli P. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurological sciences* 2005; 26(2):108-116.
- Armstrong RA. β -amyloid ($A\beta$) deposition in cognitively normal brain, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease: a study using principal components analysis. *Folia Neuropathologica* 2012; 50(2):130-139.
- Armstrong MJ, Lang AE. Corticobasal degeneration, *Handbook of atypical parkinsonism* 2011; Chapter 5, pp. 75-92.
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Tröster AI, Vidailhet M, Weiner WJ. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013; 80(5):496-503.
- Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration: clinical aspects. *Handbook of clinical neurology* 2008; 89:509-521.99
- Ball JA, Lantos PL, Jackson M, Marsden CD, Scadding JW, Rossor MN. Alien hand sign in association with Alzheimer's histopathology. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 1993; 56(9):1020-1023.
- Ballan G, Tison F. A historical case of probable corticobasal degeneration? *Movement disorders* 1997; 12(6):1073-1074.
- Barclay CL, Bergeron C, Lang AE. Arm levitation in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1999; 52(4):879-882.
- Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, Schneider JA, Evans DA, Bennett DA. Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. *Archives of general psychiatry* 2005; 62(6):685-691.
- Basso A, Capitani E, Laiacona M. Raven's Coloured Progressive Matrices: Normative Values on 305 Adult Normal Controls. *Functional Neurology* 1987; 2:189-194.
- Bastiaanse R, Edwards S. Word order and finiteness in Dutch and English Broca's and Wernicke's aphasia. *Brain and language* 2004; 89(1):91-107.
- Belloli S. Evaluation of Three Quinoline-2-carboxamide Derivatives as Potential Radioligands for the in vivo PET Imaging of Neurodegeneration. *Neurochemistry International* 2004; 44:433-440.
- Benton A, Varney N, Hammers N. Test di giudizio di orientamento di linee. 1992; Organizzazioni Speciali: Firenze.
- Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet neurology* 2003; 2(10):605-613. 100.
- Blin J, Vidailhet M, Pillon B et al. Corticobasal degeneration: decreased and asymmetrical glucose consumption as studied with PET. *Movement Disorders* 1992; 7:348- 354.
- Boeve BF. The multiple phenotypes of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration: implications for further study. *Journal of Molecular Neuroscience* 2011; 45(3):350-353.

- Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Annals of neurology* 2003; 54 Suppl 5:S15-19.
- Borroni B, Del Bo R, Goldwurm S, Archetti S, Bonvicini C, Agosti C, Bigni B, Papetti A, Ghezzi S, Sacilotto G, Pezzoli G, Gennarelli M, Bresolin N, Comi GP, Padovani A. VEGF haplotypes are associated with increased risk to progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *Journal of Alzheimer's disease* 2010; 21(1):87-94.
- Borroni B, Garibotto V, Agosti C, Brambati SM, Bellelli G, Gasparotti R, Padovani A, Perani D. White matter changes in corticobasal degeneration syndrome and correlation with limb apraxia. *Archives of neurology* 2008; 65(6):796-801.
- Boxer AL, Miller BL. Clinical features of frontotemporal dementia. *Alzheimer disease and associated disorder* 2005;19 Suppl 1:S3-6.
- Braak H, Braak E. Cortical and subcortical argyrophilic grains characterize a disease associated with adult onset dementia. *Neuropathology and applied neurobiology* 1989; 15(1):13-26.
- Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35:73-77.
- Bugiani O, Murrell JR, Giaccone G, Hasegawa M, Ghigo G, Tabaton M, Morbin M, Primavera A, Carella F, Solaro C, Grisoli M, Savoirdo M, Spillantini MG, Tagliavini F, Goedert M, Ghetti B. Frontotemporal dementia and corticobasal degeneration in a family with a P301S mutation in tau. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 1999; 58(6):667-677. 101
- Caffarra P, Vezzadini G, Dieci F, Zonato F, Venneri A. Rey-Osterrieth Complex Figure: normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences* 2002; 22:443-447.
- Caffrey TM, Wade-Martins R. Functional MAPT haplotypes: bridging the gap between genotype and neuropathology. *Neurobiology of disease* 2007; 27(1):1-10.
- Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DM; Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta neuropathologica* 2007; 114(1):5-22.
- Caltagirone C., Gainotti G., Carlesimo G. A., Parnetti L., e il Gruppo per la standardizzazione della Batteria per il Deterioramento Mentale. Batteria per la valutazione del Deterioramento Mentale (parte I): descrizione di uno strumento di diagnosi neuropsicologica. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatri* 1995; 4:461-470.
- Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G. Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *European Neurology* 1995; 36: 378-384.
- Caviness JN. Myoclonus and neurodegenerative disease--what's in a name? *Parkinsonism and related disorders* 2003; 9(4):185-92.
- Chen-Plotkin AS, Yuan W, Anderson C, McCarty Wood E, Hurtig HI, Clark CM, Miller BL, Lee VM, Trojanowski JQ, Grossman M, Van Deerlin VM. Corticobasal syndrome and primary progressive aphasia as manifestations of LRRK2 gene mutations. *Neurology* 2008; 70(7):521-527. 102.
- Cilia R, Rossi C, Frosini D, Volterrani D, Siri C, Pagni C, Benti R, Pezzoli G, Bonuccelli U, Antonini A, Ceravolo R. Dopamine Transporter SPECT Imaging in Corticobasal Syndrome, *PloS one* 2011; 6(5):e18301.
- Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet neurology* 2012; 11(2):170-178.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosemberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44:2308-2314.
- De Renzi E, Vignolo LA. The Token Test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasia. *Brain* 1962; 85:665-678.

- De Renzi, E., Motti, F., & Nichelli, P. Imitating gestures: A quantitative approach to ideomotor apraxia. *Archives of Neurology* 1980; 37,6–10.
- De Renzi E, Faglioni P, Scarpa M, Crisi G. Limb apraxia in patients with damage confined to the left basal ganglia and thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49(9):1030-8.
- Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K, Jellinger K, Lantos PL, Lippa CF, Mirra SS, Tabaton M, Vonsattel JP, Wakabayashi K, Litvan I; Office of Rare Diseases of the National Institutes of Health. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2002; 61(11):935-946.
- Doi T, Iwasa K, Makifuchi T, Takamori M. White matter hyperintensities on MRI in a patient with corticobasal degeneration. *Acta neurologica* 1999; 99(3):199-201. 103.
- Drago V, Foster PS, Edward D, Wargovich B, Heilman KM. Graphesthesia: a test of graphemic movement representations or tactile imagery? *Journal of the International Neuropsychological Society* 2010; 16(1):190-193.
- Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS, Eidelberg D. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage* 2005; 26(3):912-921.
- Eidelberg DDhawan VMoeller JR et al. The metabolic landscape of cortico-basal ganglionic degeneration: regional asymmetries studied with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:856-862.
- Esper CD, Weiner WJ, Factor SA. Progressive supranuclearpalsy. *Reviews in Neurological Diseases* 2007; 4:209-216.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczufca M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366(9503):2112-2117.
- Ferro JM. Limb apraxia in patients with damage confined to the left basal ganglia and thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(6):824-5.
- Frucht SJ, Leurgans SE, Hallett M, et al. The Unified Myoclonus Rating Scale. *Advances in Neurology* 2002; 89:361–876.
- Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, Carrier J, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59(4):585-589.
- Garraux G, Salmon E, Peigneux P, Kreisler A, Degueldre C, Lemaire C, Destée A, Franck G. Voxel-based distribution of metabolic impairment in corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2000; 15(5):894-904.
- Gerhard A, Watts J, Trender-Gerhard I, Turkheimer F, Banati RB, Bhatia K, Brooks DJ. In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in corticobasal degeneration. *Movement disorders* 2004; 19(10):1221-1226.
- Ghika J, Ghika-Schmid F, Bogousslavsky J. Parietal motor syndrome: a clinical description in 32 patients in the acute phase of pure parietal strokes studied prospectively. *Clinical neurology and neurosurgery* 1998; 100(4):271-282.
- Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. *Brain* 1989; 112:1171-1192. 104.
- Gondim FA, Oliveira GR, Cruz-Flores S. Position-dependent levitation of the dominant arm after left parietal stroke: an unreported feature of posterior alien limb syndrome? *Movement disorders* 2005; 20(5):632-633.
- Gorno-Tempini ML, Murray RC, Rankin KP, Weiner MW, Miller BL. Clinical, cognitive and anatomical evolution from nonfluent progressive aphasia to corticobasal syndrome: a case report. *Neurocase* 2004; 10(6):426-436.
- Gross RG, Grossman M. Update on apraxia. *Current neurology and neuroscience reports* 2008; 8(6):490-496.
- Haaland KY, Harrington DL, Knight RT. Neural representations of skilled movement. *Brain* 2000; 123 (Pt 11):2306-13.

- Halpern C, Clark R, Moore P, Cross K, Grossman M. Too much to count on: impaired very small numbers in corticobasal degeneration. *Brain and cognition* 2007; 64(2):144-149.
- Halpern CH, Glosser G, Clark R, Gee J, Moore P, Dennis K, McMillan C, Colcher A, Grossman M. Dissociation of numbers and objects in corticobasal degeneration and semantic dementia. *Neurology* 2004; 62(7):1163-1169.
- Hamlin C, Puoti G, Berri S, Sting E, Harris C, Cohen M, Spear C, Bizzi A, Debanne SM, Rowland DY. A comparison of tau and 14-3-3 protein in the diagnosis of Creutzfeldt- Jakob disease. *Neurology* 2012; 79(6):547-552.
- Hanna-Pladdy B, Heilman KM, Foundas AL. Cortical and subcortical contributions to ideomotor apraxia: analysis of task demands and error types. *Brain* 2001; 124(Pt 12):2513-27.
- Huey ED, Pardini M, Cavanagh A, Wassermann EM, Kapogiannis D, Spina S, Ghetti B, Grafman J. Association of ideomotor apraxia with frontal gray matter volume loss in corticobasal syndrome. *Archives of Neurology* 2009; 66(10):1274-80. doi: 10.1001/archneurol.2009.218.
- Jobst KASmith ADBarker CS et al. Association of atrophy of the medial temporal lobe with reduced blood flow in the posterior parietotemporal cortex in patients with a clinical and pathological diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:190-194.
- Josephs KA, Tang-Wai DF, Edland SD, Knopman DS, Dickson DW, Parisi JE, Petersen RC, Jack CR Jr, Boeve BF. Correlation between antemortem magnetic resonance imaging findings and pathologically confirmed corticobasal degeneration. *Archives of neurology* 2004; 61(12):1881-1884.
- Karakaya T, Fußer F, Prvulovic D, Hampel H. Treatment options for tauopathies. *Current treatment options in neurology* 2012; 14(2):126-136.
- Kareken DA, Unverzagt F, Caldemeyer K, Farlow MR, Hutchins GD. Functional brain imaging in apraxia. *Arch Neurol* 1998; 55(1):107-13.
- Kas A, de Souza LC, Samri D, Bartolomeo P, Lacomblez L, Kalafat M, Migliaccio R, Thiebaut de Schotten M, Cohen L, Dubois B, Habert MO, Sarazin M. Neural correlates of cognitive impairment in posterior cortical atrophy. *Brain* 2011; 134(Pt 5):1464-1478. 105.
- Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970; 10(1):20-30.
- Kelley BJ, Haidar W, Boeve BF, Baker M, Graff-Radford NR, Krefft T, Frank AR, Jack CR Jr, Shiung M, Knopman DS, Josephs KA, Parashos SA, Rademakers R, Hutton M, Pickering-Brown S, Adamson J, Kuntz KM, Dickson DW, Parisi JE, Smith GE, Ivnik RJ, Petersen RC. Prominent phenotypic variability associated with mutations in Progranulin. *Neurobiology of aging* 2009; 30(5):739-751.
- Kikkert MA, Ribbers GM, Koudstaal PJ. Alien hand syndrome in stroke: a report of 2 cases and review of the literature. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2006; 87(5):728-732.
- Koyama M, Yagishita A, Nakata Y, Hayashi M, Bandoh M, Mizutani T. Imaging of corticobasal degeneration syndrome. *Neuroradiology* 2007; 49(11):905-912.
- Kouri N, Murray ME, Hassan A, Rademakers R, Uitti RJ, Boeve BF, Graff-Radford NR, Wszolek ZK, Litvan I, Josephs KA, Dickson DW. Neuropathological features of corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome or Richardson syndrome. *Brain* 2011; 134(Pt 11): 3264-3275.
- Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nature reviews. Neurology* 2011; 7(5):263-272.
- Lai BC, Schulzer M, Marion S, Teschke K, Tsui JK. The prevalence of Parkinson's disease in British Columbia, Canada, estimated by using drug tracer methodology. *Parkinsonism and related disorders* 2003; 9(4):233-238.
- Lang A.E. Treatment of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration. *Movement disorders* 2005; 20(12):S83-S91. 106.

- Laureys S, Salmon E, Garraux G, Peigneux P, Lemaire C, Degueldre C, Franck G. Fluorodopa uptake and glucose metabolism in early stages of corticobasal degeneration. *Journal of neurology* 1999; 246(12):1151-1158.
- Lawton, M.P., & Brody, E.M. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969; 9(3),179-186.
- Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, Laforce R Jr, Corbetta-Rastelli C, Weiner MW, Greicius MD, Seeley WW, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, Miller BL, Jagust WJ, Rabinovici GD. Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Brain* 2013; 136(Pt 3):844-58.
- Leiguarda RC, Marsden CD. (2000). Review Limb apraxias: higher-order disorders of sensorimotor integration. *Brain*, 123 (Pt 5):860-79.
- Leiguarda R. Limb apraxia: cortical or subcortical. *Neuroimage* 2001; 14(1 Pt 2):S137-41.
- Levy JA, Chelune GJ. Cognitive-behavioral profiles of neurodegenerative dementias: beyond Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2007; 20:227-238.
- Litvan I, Agid Y, Goetz C, Jankovic J, Wenning GK, Brandel JP, Lai EC, Verny M, Ray-Chaudhuri K, McKee A, Jellinger K, Pearce RK, Bartko JJ. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. *Neurology* 1997; 48(1):119-125.
- Litvan I, Grimes DA, Lang AE. Phenotypes and prognosis: clinicopathologic studies of corticobasal degeneration. *Advances in neurology* 2000; 82:183-196.
- Loeb C., Favale E. Neurologia. *Società Editrice Universo* 2003.
- Lozsadi D. Myoclonus: a pragmatic approach. *Practical neurology* 2012; 12(4):215-224.
- Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhatia KP. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurology* 2004; Dec;3(12):736-743.
- Markus HS, Lees AJ, Lennox G et al. Patterns of regional cerebral blood flow in corticobasal degeneration studied using HMPAO SPECT: comparison with Parkinson's disease and normal controls. *Movement Disorders* 1995; 10:179-187.
- Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 2012; 83(4):405-410.
- M. Mauri, G.A. Carlesimo, A.M.S. Graceffa, A. Loasses, S. Lorusso, E. Sinforiani, G. Bono, C. Caltagirone. Standardizzazione di due nuovi test di memoria: apprendimento di liste di parole correlate e non correlate semanticamente. *Nuova rivista di neurologia* 1997; Vol. 7, 3:67-75.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, 107 Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londo E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65(12):1863-1872.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and dementia* 2011; 7(3):263-269.
- McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2006; 66(3):331-8.
- Measso, G., Cavarzeran, F., Zappalà, C., Lebowitz, B. D., Crook, T. H. & Pirozzolo, F. J. The Mini-mental State Examination. Normative study of an Italian random sample. *Developmental Neuropsychology* 1993; 9, 77-85.

- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2003; 18(7): 738-750.
- Mridula KR, Alladi S, Varma DR, Chaudhuri JR, Jyotsna Y, Borgohain R, Kaul S. Norme di Buona Preparazione dei Radiofarmaci per Medicina Nucleare. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* 2009; 21 Luglio 2005, Anno 146, n° 168.
- Nestor PJ, Caine D, Fryer TD, Clarke J, Hodges JR. The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer's disease) with FDG-PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(11):1521-9.
- Novelli G, Papagno C, Capitani E, Laiacona M, Cappa SF, Vallar G. Tre test clinici di memoria verbale a lungo termine. *Archivio di Psicologia Neurologia Psichiatria* 1986; 47:278-296.
- Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T, Furui S, Shimizu T, Uchigata M, Matsumura K, Sonoo M, Sakai M, Takada K, Harasawa A, Takeshita K, Kohtake 108 H, Tanaka H, Suzuki S. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005; 64(12):2050-2055.
- Okuda BTachibana HTakeda M et al. Focal cortical hypoperfusion in corticobasal degeneration demonstrated by three-dimensional surface display with 123I-IMP: a possible cause of apraxia. *Neuroradiology* 1995; 37:642-64.
- Ono T, Yamamoto H, Tashima K, Nakashima H, Okumura E, Yamada K, Hisanaga S, Kishimoto T, Miyakawa T, Miyamoto E. Dephosphorylation of abnormal sites of tau factor by protein phosphatases and its implication for Alzheimer's disease. *Neurochemistry international* 1995; 26(3): 205-215.
- Orsini A, Grossi D, Capitani E, Laiacona M, Papagno C, Vallar G. Verbal and spatial immediate memory span: normative data from 1355 adults and 1112 children. *Italian Journal of Neurological Sciences* 1987; 8:539-548.
- Pagani M, Salmaso S, Borbely K. Optimisation of statistical methodologies for a better diagnosis of neurological and psychiatric disorders by means of SPECT. *Nuclear Medicine Review* 2005; 8(2):140-149.
- Peigneux P, Salmon E, Garraux G, Laureys S, Willems S, Dujardin K, Degueldre C, Lemaire C, Luxen A, Moonen G, Franck G, Destee A, Van der Linden M. Neural and cognitive bases of upper limb apraxia in corticobasal degeneration. *Neurology* 2001; 57(7):1259-1268.
- Petreska B, Adriani M, Blanke O, Billard AG. Apraxia: a review. *Progress in brain research* 2007; 164:61-83.
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of gerontology* 1982; 37(3):323-329.
- Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet neurology* 2011; 10(12):1074-1085.
- Pramstaller PP, Marsden CD. The basal ganglia and apraxia. *Brain* 1996; 119 (Pt 1): 319-40.
- Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet neurology* 2012; 11(7):618-628. 109.
- Rajagopal R, Bateman R, Van Stavern GP. Visual involvement in corticobasal syndrome. *Journal of neuro-ophthalmology* 2012; 32(4):338-340.
- Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Archives of Neurology* 1968; Jan;18(1):20-33.
- Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. *Transactions of American Neurological Association* 1967; 92:23-26.
- Riley DE, Lang AE, Lewis A, Resch L, Ashby P, Hornykiewicz O, Black S. Corticalbasal ganglionic degeneration. *Neurology* 1990; 40(8):1203-1212.

- Rothi, L.J.G., Ochipa, C. and Heilman, K.M. A cognitive neuropsychological model of limb praxis and apraxia. In: Rothi L.J.G. and Heilman K.M. (Eds.). *Apraxia: The neuropsychology of Action* 1997; Psychology Press, Hove, UK, pp. 29–49.
- Rubin M, Graff-Radford J, Boeve B, Josephs KA, Aksamit AJ. The alien limb phenomenon and Creutzfeldt-Jakob disease. *Parkinsonism & related disorders* 2012; 18(7):842-846.
- Rusconi E, Pinel P, Dehaene S, Kleinschmidt A. The enigma of Gerstmann's syndrome revisited: a telling tale of the vicissitudes of neuropsychology. *Brain* 2010; 133(Pt 2):320-332.
- Sawle GVB, Brooks DJ, Marsden CD et al. Corticobasal degeneration: a unique pattern of regional cortical oxygen hypometabolism and striatal fluorodopa uptake demonstrated by positron emission tomography. *Brain* 1991; 114 (pt 1B) 541- 556.
- Schmidtke K, Hüll M, Talazko J. Posterior cortical atrophy: variant of Alzheimer's disease? A case series with PET findings. *J Neurol* 2005; 252(1):27-35.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 20; 354(9192):1771-1775.
- Schrag A, Sheikh S, Quinn NP, Lees AJ, Selai C, Mathias C, Litvan I, Lang AE, Bower JH, Burn DJ, Low P, Jahanshahi M. A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Movement disorders* 2012; 15;25(8):1077-1081. 110.
- Shelley BP, Hodges JR, Kipps CM, Xuereb JH, Bak TH. Is the pathology of corticobasal syndrome predictable in life? *Movement disorders* 2009; 24(11):1593-1599.
- Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease, *Archives of medical research* 2012; 43(8):600-608.
- Spinnler H., Tognoni G. Standardizzazione e Taratura Italiana di Test Neuropsicologici. *I. Journal Neurol. Science* (1987) 6 (suppl. 8): 20-120.
- Stamelou M, Alonso-Canovas A, Bhatia KP. Dystonia in corticobasal degeneration: a review of the literature on 404 pathologically proven cases. *Movement disorders* 2012; 27(6):696-702.
- Stamenova V, Roy EA, Black SE. A model-based approach to understanding apraxia in Corticobasal Syndrome. *Neuropsychology reviews* 2009; 19(1):47-63.
- Tabaki NE, Vikelis M, Besmertis L, Vemmos K, Stathis P, Mitsikostas DD. Apraxia related with subcortical lesions due to cerebrovascular disease. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(1):9-14.
- Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, Caselli RJ, Knopman DS, Petersen RC. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2004; 12;63(7):1168-1174.
- Tredici G. Apraxia in subcortical lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(8):1084-5.
- Tsuboi Y, Josephs KA, Boeve BF, Litvan I, Caselli RJ, Caviness JN, Uitti RJ, Bott AD, Dickson DW. Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome. *Movement disorders* 2005; 20(8):982-988.
- Turaga SP, Mridula R, Borgohain R. Cerebral glucose metabolism, clinical, neuropsychological, and radiological profile in patients with corticobasal syndrome. *Neurol India* 2013; 61(1):7-11.
- Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, De Michele G, Marconi R, Nicholl D, Locuratolo N, Talarico G, Romano S, Stocchi F, Bonuccelli U, De Mari M, Vieregge P, Meo G. Epidemiology of multiple system atrophy. ESGAP Consortium. European Study Group on Atypical Parkinsonisms. *Neurological sciences* 2001; 22(1):97-99.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression rating scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research* 1983; 17:27.

- Vion-Dury J, Rochefort, Michotey P, et al. Proton magnetic resonance neurospectroscopy and EEG cartography in corticobasal degeneration: correlations with 111 neuropsychological signs. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2004; 75:1352 – 1355.
- Volterrani D, Erba PA, Mariani G. *Fondamenti di medicina nucleare, Edizioni Springer* 2010.
- Weder ND, Aziz R, Wilkins K, Tampi RR. Frontotemporal dementias: a review. *Annals of general psychiatry* 2007; 2;6:15.
- Watts RL, Williams RS, Growdon JD, Young RR, Haley EC, Beal MF. Corticobasal ganglionic degeneration. *Neurology* 1985, Cleveland, 35, Supplement 1, 178.
- Wheaton LA, Hallett M. Ideomotor apraxia: a review. *Journal of the neurological sciences* 2008; 260(1-2):1-10.
- Whitwell JL, Jack CR Jr, Boeve BF, Parisi JE, Ahlskog JE, Drubach DA, Senjem ML, Knopman DS, Petersen RC, Dickson DW, Josephs KA. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology* 2010; 75(21):1879-1887.
- Willis AW, Evanoff BA, Lian M, Criswell SA, Racette BA. Geographic and Ethnic Variation in Parkinson Disease: A Population-Based Study of US Medicare Beneficiaries. *Neuroepidemiology* 2010; 34:143–151.
- Winkelmann J, Auer DP, Lechner C, Elbel G, Trenkwalder C. Magnetic resonance imaging findings in corticobasal degeneration. *Movement disorders* 1999; 14(4):669-673.
- Yu S. Review of F-FDG Synthesis and Quality Control. *Biomedical imaging and intervention journal* 2006; 2(4):e57.
- Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age and ageing* 2005; 34(6):561-566.
- Zadikoff C, Lang AE. Apraxia in movement disorders. *Brain* 2005; 128(Pt 7):1480-1497.

RINGRAZIAMENTI

Prima di concludere, vorrei ringraziare tutti coloro che mi hanno aiutato a raggiungere questo importante traguardo.

Ringrazio i Professori Carlo Ferrarese, Ildebrando Appollonio, Cristina Messa e Guido Cavaletti, per avermi dato la possibilità di coltivare la mia passione per la ricerca, sostenendomi ed aiutandomi nella realizzazione di questo interessante progetto.

Un grazie particolare alle dottoresse Isella, Ferri, Musarra e Morzenti, per il prezioso aiuto nella raccolta ed analisi dei dati, ma soprattutto per l'ottimo rapporto lavorativo ed umano creatosi, fondamento di ogni collaborazione futura.

Grazie a tutti gli amici, alle persone più care e tutti coloro che mi sono stati vicini in questi anni.

Infine il ringraziamento più sentito è rivolto a mio fratello, a mia sorella e ai miei genitori, che mi hanno sopportato e incoraggiato negli anni, aiutandomi a raggiungere questo importante obiettivo.

Con la speranza un giorno di poter ricambiare, GRAZIE.

Giorgio