

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**



**Processi fisiologici e patologici di  
neurodegenerazione nella Demenza  
Frontotemporale: uno studio esplorativo dei  
correlati clinici e di Risonanza Magnetica**

**Relatore:**

*Prof. Matteo Pardini*

**Candidata:**

*Camilla Belleri*

**Correlatrice:**

*Dott.ssa Pilar Maria Ferraro*

Anno accademico 2021-2022

*A mamma e papà*

## INDICE

<b>Introduzione</b>	<b>4</b>
<b>Capitolo 1 – La demenza frontotemporale</b>	<b>6</b>
1.1 Classificazione e criteri diagnostici .....	7
1.2 Manifestazioni cliniche .....	12
1.3 Genetica .....	15
1.4 Neuropatologia.....	16
<b>Capitolo 2 – Studi di neuroimmagini</b>	<b>22</b>
2.1 Neuroimmagini strutturali.....	22
2.2 Neuroimmagini microstrutturali.....	27
2.3 Neuroimmagini funzionali.....	32
<b>Capitolo 3 – Effetti dell’invecchiamento cerebrale sui meccanismi patologici della demenza frontotemporale</b>	<b>38</b>
3.1 Studi clinici.....	38
3.2 Relazione con le caratteristiche genetiche.....	40
3.3 Studi di neuroimmagini.....	44
<b>Capitolo 4 – Processi fisiologici e patologici di neurodegenerazione nella demenza frontotemporale: correlati clinici e neuroradiologici</b>	<b>49</b>
4.1 Obiettivi.....	49
4.2 Metodi .....	50
4.2.1 Partecipanti.....	50
4.2.2 Acquisizione ed analisi dei dati clinici e di RM.....	51
4.2.3 Analisi statistiche.....	52
4.3 Risultati .....	53
4.3.1 Caratteristiche demografiche e cliniche.....	53

<i>4.3.2 Risultati clinici e di RM</i> .....	54
4.4 Discussione .....	56
<b>Conclusioni</b>	<b>59</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>60</b>
<b>Ringraziamenti</b>	<b>75</b>

## **Introduzione**

La demenza frontotemporale (frontotemporal dementia, “FTD”) è una patologia neurodegenerativa legata al processo di invecchiamento cerebrale, e dunque la sua incidenza aumenta con l’avanzare dell’età, ma l’influenza specifica dell’invecchiamento cerebrale sui processi di degenerazione corticale che caratterizzano questa malattia è ancora largamente sconosciuta.

Dal punto di vista clinico, l’associazione tra insorgenza tardiva dei sintomi e caratteristiche prognostiche negative nelle sindromi FTD risulta essere particolarmente dibattuta, con alcuni studi che mostrano caratteristiche prognostiche altamente sfavorevoli nei casi ad insorgenza tardiva dei sintomi, ed altri studi che mostrano invece una progressione di malattia più aggressiva nei casi ad insorgenza precoce dei sintomi.

In tale contesto occorre ad ogni modo sottolineare come, nonostante diversi studi abbiano esaminato la relazione tra caratteristiche cliniche ed età all’insorgenza dei sintomi nella FTD, i meccanismi neurobiologici che mediano tale associazione sono ancora largamente sconosciuti.

L’obiettivo primario del presente studio retrospettivo era dunque quello di investigare, mediante analisi avanzate di Risonanza Magnetica (RM) strutturale, i possibili effetti di una maggiore età all’esordio dei sintomi sul quadro di degenerazione corticale nella patologia FTD.

L’obiettivo secondario era poi quello di valutare se una maggiore entità o estensione del danno neuroanatomico legato all’invecchiamento potesse contribuire a spiegare le caratteristiche cliniche, in particolare quelle a valore prognostico, osservate nei pazienti.

Nel primo capitolo verrà introdotta e descritta la FTD, e verranno discusse le caratteristiche cliniche, genetiche e neuropatologiche di questo spettro sindromico altamente eterogeneo.

Il secondo capitolo proporrà una dettagliata disamina del ruolo delle neuroimmagini, con particolare riferimento alle metodiche strutturali, microstrutturali e funzionali, nello studio di tale complessa patologia.

Il terzo capitolo esaminerà invece il ruolo dell'invecchiamento cerebrale nei meccanismi patologici che caratterizzano la FTD, con particolare enfasi sugli studi clinici e genetici. Nel medesimo capitolo verranno inoltre discusse le evidenze disponibili circa i quadri di danno neuroanatomico legati all'invecchiamento cerebrale nella popolazione sana.

Infine, il quarto capitolo presenterà i dati del presente studio retrospettivo volto all'identificazione dei processi fisiologici (invecchiamento cerebrale) e patologici (progressivo danno corticale legato alla patologia) di neurodegenerazione nella FTD.

Come emergerà nel corso della trattazione, l'invecchiamento cerebrale influisce notevolmente sul grado e sull'estensione del danno corticale nella FTD, e tale processo risulta inoltre essere predittivo di una maggiore compromissione clinica già nelle fasi iniziali di malattia.

## Capitolo 1 – La demenza frontotemporale

Con il termine demenza frontotemporale (*Frontotemporal dementia* - “FTD”) si indica un gruppo eterogeneo di patologie neurodegenerative caratterizzate da un primario coinvolgimento dei lobi frontali e temporali, associato a cambiamenti del comportamento e della personalità, ed alla presenza di disturbi delle funzioni esecutive e linguistiche (1).

In base alle manifestazioni cliniche predominanti, è possibile delineare due principali fenotipi di malattia: la variante comportamentale della FTD (*behavioural variant of FTD* – “bvFTD”), caratterizzata da un progressivo deterioramento della personalità e delle funzioni sociali, e l’afasia progressiva primaria (*primary progressive aphasia* – “PPA”), che si presenta con declino insidioso delle competenze linguistiche.

Esistono poi anche tutta una serie di disordini come la demenza frontotemporale con malattia del motoneurone (*frontotemporal dementia with motor neuron disease* – “FTD-MND”), la paralisi sopranucleare progressiva (*progressive supranuclear palsy*, “PSP”) e la sindrome corticobasale (*corticobasal syndrome*, “CBS”), considerati facenti parte del medesimo spettro patologico (2).

La FTD è la seconda forma più comune di demenza ad insorgenza precoce (sotto i 65 anni di età) dopo la Malattia di Alzheimer (*Alzheimer’s disease*, AD) (3). Nella review di *Onyike e Schmid* (4) si attesta, nella fascia d’età compresa tra i 45 e i 65 anni, una prevalenza intorno ai 15-22 individui su 100.000, e un’incidenza annuale tra 2,7 e 4,1 ogni 100.000. Non si rilevano significative differenze tra individui di sesso maschile e femminile (4,5).

Tra tutte le demenze, la FTD è quella con una più forte componente genetica. Più della metà dei casi è infatti sporadica, ma circa il 40% dei pazienti presenta una storia familiare di demenza, malattia psichiatrica o disordini motori (2).

## 1.1 Classificazione e criteri diagnostici

Ad oggi, la diagnosi di FTD è ancora essenzialmente clinica e si basa sui criteri rivisti del gruppo di *Rascovsky* e collaboratori (6) per quel che concerne la bvFTD, e sui criteri di *Gorno-Tempini et al.* (7) per quel che riguarda le forme di PPA.

I primi permettono di identificare una “possibile bvFTD” solo sulla base della sintomatologia; una “probabile bvFTD” quando si ha evidenza di coinvolgimento frontale e/o temporale in termini di atrofia (valutata mediante tomografia assiale computerizzata- (“TAC”) o risonanza magnetica (“RM”)) oppure di alterato metabolismo e/o perfusione ( valutati mediante tomografia ad emissione di positroni (*positron emission tomography* – “PET”) o tomografia ad emissione di fotone singolo (*single-photon emission computerized tomography* – “SPECT”)); una “definita bvFTD” quando si ha a supporto della diagnosi un’analisi istopatologica (ottenuta tramite biopsia o autopsia) o la presenza di una mutazione genetica nota.

I criteri per la diagnosi di bvFTD includono:

### 1. Malattia neurologica di natura neurodegenerativa

Il seguente sintomo deve essere presente per soddisfare i criteri di bvFTD:

- A. Progressivo deterioramento del comportamento e/o della cognizione, evidente sulla base dell’osservazione clinica oppure riferito dal caregiver.

### 2. bvFTD possibile

Tre dei seguenti sintomi cognitivo/comportamentali (A-F) devono essere presenti. L’accertamento definitivo richiede che essi siano persistenti o ricorrenti, piuttosto che eventi occasionali.

- A. Precoce disinibizione comportamentale [uno dei seguenti sintomi (A.1-A.3) deve essere presente]:

- A.1 Comportamento sociale inappropriato

- A.2 Perdita di buone maniere

- A.3 Impulsività, fretteolosità o azioni prive di tatto.

- B. Precoce apatia o inerzia [uno dei seguenti sintomi (B.1-B.2) deve essere presente]:

- B.1 Apatia

## B.2 Inerzia

C. Precoce perdita di empatia [uno dei seguenti sintomi (C.1-C.2) deve essere presente]:

C.1 Diminuita risposta ai bisogni e sentimenti altrui

C.2 Diminuito interesse sociale, capacità di relazionarsi con gli altri ed abilità emotivo-empatiche.

D. Precoce comportamento perseverativo, stereotipato o compulsivo/ritualistico [uno dei seguenti sintomi (D.1-D.3) deve essere presente]:

D.1 Movimenti semplici ripetitivi

D.2 Comportamenti complessi, compulsivi o ritualistici

D.3 Linguaggio stereotipato

E. Iperoralità e cambiamenti delle abitudini alimentari [uno dei seguenti sintomi (E.1- E.3) deve essere presente]:

E.1 Cambiamento delle preferenze alimentari

E.2 Abbuffate compulsive, aumento del consumo di alcol o del fumo di sigaretta

E.3 Esplorazione orale di oggetti o consumo di oggetti non commestibili

F. Profilo neuropsicologico: deficit esecutivi con relativo mantenimento delle funzioni mnesiche e visuospatiali [tutti i seguenti sintomi (F.1-F.3) devono essere presenti]:

F.1 Deficit ai test di funzionamento esecutivo

F.2 Risparmio relativo della memoria episodica

F.3 Risparmio relativo delle funzioni visuospatiali

### **3. bvFTD probabile**

Tutti i seguenti sintomi (A-C) devono essere presenti:

A. Positività ai criteri clinici per bvFTD possibile

- B. Significativo declino funzionale (riferito dal caregiver o evidenziato dalla *Clinical Dementia Rating* (CDR) Scale o da questionari atti a valutare le attività funzionali della vita quotidiana)
- C. Neuroimmagini consistenti con un quadro di bvFTD [uno dei seguenti (C.1-C.2) deve essere presente]:
  - C.1 Atrofia frontale e/o temporale anteriore rilevata attraverso esame TAC o MRI
  - C.2 Ipoperfusione o ipometabolismo frontale e/o temporale anteriore rilevata attraverso esame PET o SPECT

#### **4. bvFTD con FTLN definita istopatologicamente**

Deve essere presente il criterio A associato al criterio B oppure al criterio C:

- A. Rientrante nei criteri clinici per bvFTD possibile o probabile
- B. Evidenza istopatologica di FTLN tramite biopsia o autopsia
- C. Presenza di mutazioni patogenetiche note

#### **5. Criteri di esclusione per bvFTD**

I criteri A e B per diagnosi di bvFTD devono essere assenti. Il criterio C può essere presente per bvFTD possibile, ma deve essere assente per bvFTD probabile.

- A. Il pattern dei deficit è meglio spiegato da un'altra condizione del sistema nervoso centrale (SNC) non neurodegenerativa o da un'altra condizione medica
- B. I disturbi comportamentali sono meglio spiegati da una condizione psichiatrica
- C. I biomarcatori indicano fortemente una demenza di tipo Alzheimer o un'altra condizione neurodegenerativa

Rispetto ai precedenti criteri utilizzati (8) i nuovi criteri diagnostici per bvFTD hanno consentito una maggiore flessibilità di applicazione (necessaria data l'eterogeneità dei sintomi), una gerarchia di certezza diagnostica (bvFTD "possibile", "probabile" e "definita"), e l'integrazione di neuroimmagini, test genetici e dati neuropatologici durante le diverse fasi del processo diagnostico.

I criteri di *Gorno-Tempini et al.*(7), definiscono invece tre sottotipi di PPA illustrandone le principali differenze: l'afasia non fluente, caratterizzata da agrammatismo e difficoltà

nella produzione del linguaggio con frequenti distorsioni ed errori; la demenza semantica che si presenta con difficoltà nella nominazione e nella comprensione di singole parole, dislessia e disgrafia; e la variante logopenica caratterizzata da incapacità del richiamo di parole, discorso non fluente ma senza agrammatismo, difficoltà nella ripetizione ed errori fonologici nel discorso spontaneo, quest'ultima considerata come una variante della malattia di Alzheimer, dato il comune substrato neuropatologico.

I criteri si declinano poi, per ciascun sottotipo, in una gerarchia simile ai criteri utilizzati per la bvFTD, acquisendo sensibilità diagnostica con l'aggiunta di dati provenienti dalle neuroimmagini e dall'istopatologia.

Per porre diagnosi di PPA, *in primis*, devono essere rispettati i seguenti criteri di inclusione ed esclusione:

**Criteri di inclusione:** 1-3 devono essere presenti:

1. La principale manifestazione clinica è un disturbo del linguaggio
2. Questi deficit sono la causa principale della disfunzione del soggetto nelle attività quotidiane
3. L'afasia è il principale sintomo d'esordio

**Criteri di esclusione:** 1-4 non devono essere presenti in una diagnosi di PPA:

1. I sintomi sono maggiormente attribuibili ad altre patologie non degenerative del sistema nervoso o ad altri disturbi medici
2. I disturbi cognitivi sono maggiormente attribuibili a disordini psichiatrici
3. Importanti ed iniziali deficit della memoria episodica, visiva e capacità visuospatiale
4. Importante ed iniziale disturbo del comportamento

Dopo aver posto diagnosi di PPA, è possibile classificare il disturbo come nfvPPA o svPPA.

I criteri per la diagnosi di nfvPPA includono:

1. **Diagnosi clinica di nfvPPA** almeno uno dei seguenti sintomi (A-B) deve essere presente:

- A. Agrammatismo
- B. Difficoltà nella produzione del linguaggio con produzione di un discorso ricco di errori fonologici e distorsioni (aprassia del linguaggio)

Almeno 2 o 3 dei seguenti sintomi (A-C) devono essere presenti:

- A. Deficit della comprensione di frasi con sintassi complessa
- B. Comprensione di singole parole preservata
- C. Conoscenza degli oggetti preservata

**2. Imaging a supporto della diagnosi di nfvPPA** entrambi i seguenti criteri (A-B) devono essere presenti:

- A. Diagnosi clinica di nfvPPA
- B. Imaging deve dare uno o più dei seguenti risultati:

Atrofia predominante a livello fronto-insulare posteriore sinistro alla MRI; o ipoperfusione ed ipometabolismo nella medesima regione con SPECT o PET

**3. nfvPPA con definita patologia** almeno 2 o più criteri (A-C) devono essere presenti:

- A. Diagnosi clinica di nfvPPA
- B. Evidenze istopatologiche di una specifica patologia neurodegenerativa (FTLD-tau, TDP, AD o altro)
- C. Presenza di una mutazione patogenetica nota

I criteri per la diagnosi di svPPA includono:

**1. Diagnosi clinica di svPPA** entrambi i seguenti sintomi (A-B) devono essere presenti:

- A. Disturbo della nominazione
- B. Disturbo della comprensione di singole parole

Almeno 3 dei seguenti sintomi (A-D) devono essere presenti:

- A. Disturbo del riconoscimento di oggetti, in particolare quelli poco familiari
- B. Dislessia o disgrafia

- C. Ripetizione preservata
  - D. Produzione del linguaggio preservata
- 2. Imaging a supporto della diagnosi di svPPA** entrambi i seguenti criteri (A-B) devono essere presenti:
- A. Diagnosi clinica di svPPA
  - B. All'imaging presenza di: predominante atrofia temporale anteriore; o ipoperfusione e ipometabolismo nella medesima regione con SPECT o PET
- 3. svPPA con definita patologia** diagnosi clinica e criterio B e/o C devono essere presenti:
- A. Diagnosi clinica di svPPA
  - B. Evidenze istopatologiche di una specifica patologia neurodegenerativa (FTLD-tau, TDP, AD o altro)
  - C. Presenza di una mutazione patogenetica nota

## 1.2 Manifestazioni cliniche

La presentazione clinica della FTD è molto varia, soprattutto all'esordio. Come tutte le patologie neurodegenerative i sintomi iniziano gradualmente e peggiorano progressivamente, anche se in modo più rapido rispetto alla più comune malattia di Alzheimer (9).

La caratteristica clinica saliente è una profonda alterazione del carattere e del comportamento sociale che incorre in circa la metà di tutti i casi di FTD, essendo la bvFTD la variante più frequente (4).

Attualmente per la definizione di una "possibile bvFTD" sono richieste almeno tre delle sei caratteristiche principali: disinibizione, apatia, perdita di empatia, comportamenti stereotipati/ripetitivi, iperoralità e deficit delle funzioni esecutive rilevabili ai test neuropsicologici.

Tra i pazienti si riscontrano poi notevoli variazioni fenotipiche ai cui estremi troviamo, da un lato, un quadro dominato da disinibizione, iperattività, facile distraibilità e

comportamenti socialmente inappropriati; dall'altro, apatia, abulia, rigidità mentale e comportamenti perseverativi (10).

La disinibizione consiste in un comportamento socialmente inappropriato e può manifestarsi in diversi modi: con invasione dello spazio interpersonale senza rispetto dei confini fisici e sociali, inappropriata di gesti e parole rispetto al contesto sociale, ipersessualità, azioni impulsive o avventate (acquisti eccessivi, decisioni finanziarie sbagliate, gioco d'azzardo) fino a veri e propri comportamenti criminali (furto, minzione in pubblico). Tra i sintomi della disinibizione si annoverano anche l'iperoralità e i rilevanti cambiamenti nelle abitudini dietetiche: sovralimentazione, episodi di binge-eating, esplorazione orale di oggetti non commestibili.

L'apatia e la perdita di empatia si manifestano con un significativo calo dell'interesse nei confronti di attività sociali e non, perdita della capacità di rispondere alle espressioni emotive ed ai bisogni degli altri. Ciò si esplica, dal punto di vista motorio, in una diminuzione dell'attività motoria in generale; dal punto di vista cognitivo, con una perdita di volontà in attività finalizzate ad un obiettivo; e infine dal punto di vista affettivo con distanza, freddezza, indifferenza, e scarsa preoccupazione per i comportamenti antisociali.

I comportamenti stereotipati o compulsivi sono movimenti ripetitivi e coordinati che ricordano atti intenzionali ma sono privi di un chiaro scopo. Anche questi sono altamente eterogenei: variano da movimenti più semplici, a rituali più complessi che influenzano la quotidianità del paziente e si rispecchiano anche nella sfera del linguaggio, potendosi manifestare con ecolalia.

Infine, i test neuropsicologici in pazienti con bvFTD rivelano spesso un profilo di disfunzionalità esecutiva: scarsità di giudizio, disattenzione e distraibilità, perdita della capacità di organizzare, pianificare, riconducibili alla degenerazione dei lobi frontali. Fondamentale è inoltre valutare la memoria, che in questi pazienti è invece generalmente preservata nelle fasi iniziali di malattia, contribuendo alla diagnosi differenziale con la malattia di Alzheimer (10,11).

All'esame obiettivo neurologico, spesso, non è presente alcun segno clinico particolare. Con il progredire della malattia possono comparire segni di liberazione frontale, o riflessi primitivi, come il riflesso di prensione e di suzione; segni extrapiramidali come rigidità

e bradicinesia; alcuni pazienti possono sviluppare una malattia del motoneurone con disturbi del movimento, ipostenia, e sintomi bulbari come la disfagia (11).

Con una prevalenza stimata di 2.5-7.3 su 100.000 individui, la seconda forma più frequente di FTD è la svPPA (12). Essa è spesso inizialmente caratterizzata da una perdita di memoria delle parole. La condizione è fortemente associata ad un'asimmetrica atrofia dei lobi temporali anteriori ed inferiori, di solito più a sinistra che a destra (11). L'eloquio è solitamente fluente, ma caratterizzato da frequenti anomie e povero di contenuti. La grammatica e la fonologia sono generalmente intatte, ma sono frequenti difficoltà nella comprensione di parole, in particolare quelle a bassa frequenza d'uso. Il disturbo coinvolge tutti gli aspetti della conoscenza semantica, tanto che i pazienti possono avere difficoltà nel riconoscere oggetti e nell'identificare suoni e odori (agnosia associativa). Alcuni pazienti possono inoltre mostrare difficoltà nel riconoscere facce conosciute (prosopagnosia).

La più rara forma di FTD è invece la nvPPA, un disordine della produzione del linguaggio e della comprensione che si presenta con agrammatismo, parafasie fonemiche e anomia. La pianificazione dei movimenti orali necessari per la produzione del linguaggio è spesso alterata, e se prodotto questo presenta notevoli distorsioni. La comprensione del significato delle parole è preservata, anche se i pazienti possono avere difficoltà nell'interpretare frasi con sintassi particolarmente complessa (11,12).

Le diverse presentazioni cliniche sono dovute ad alterazioni in diversi sistemi neuronali, ma i fattori che influenzano questa selettiva suscettibilità restano ancora oggi largamente sconosciuti. I fenotipi sono in larga parte determinati dalla distribuzione della neurodegenerazione ed il pattern regionale in alcuni casi è correlato alla sottostante neuropatologia.

Non essendo ancora disponibili terapie disease-modifying, i principali interventi farmacologici attualmente in uso mirano a migliorare l'aspetto principale e maggiormente disturbante di questa patologia: quello dei sintomi comportamentali. A parità di NeuroPsychiatric Inventory (NPI), il caregiver burden è un problema molto più rilevante nella popolazione di pazienti FTD a differenza della malattia di Alzheimer, ad esempio. La disinibizione, i comportamenti inappropriati, l'impulsività rendono il paziente FTD più difficile da gestire e ciò comporta una più precoce istituzionalizzazione (13).

In queste alterazioni dei circuiti frontali, si è visto essere maggiormente coinvolto il sistema serotonergico, per questo nello studio di *Moretti et al.* (14), si è voluto evidenziare il beneficio ottenuto sui sintomi comportamentali utilizzando degli SSRI, inibitori del reuptake della serotonina (in particolare la paroxetina), comportando un ulteriore beneficio anche sul caregiver-burden.

### 1.3 Genetica

Nella patogenesi della demenza frontotemporale si può trovare frequentemente una forte componente genetica. Più del 40% dei casi di FTLD ha infatti una storia familiare di demenza, disturbi psichiatrici o motori; di questi almeno il 10% mostra un pattern autosomico dominante di ereditarietà (11).

Tra tutte le sindromi cliniche, la FTD-MND è quella più ereditabile, mentre la svPPA quella che mostra un minore contributo genetico (2).

I tre geni più comunemente associati a FTD sono: cromosoma 9 open reading frame 72 (“C9ORF72”), proteina tau associata a microtubuli (“MAPT”) e progranulina (“GRN”). Vi sono poi molti altri geni, tra cui VCP, CHMP2B, TARDBP, FUS, EXT2, TBK1 e SQSTM1, coinvolti meno frequentemente, si stima che cumulativamente possano rappresentare il 5% dei casi di FTD (2,11).

La causa più frequente delle forme di FTD familiare è la patologica ripetizione, in una regione non codificante del cromosoma 9, dell’esanucleotide C9ORF72. Un’espansione che va da 700 a 1600 esanucleotidi è stata associata alla patogenesi di FTD, MND o FTD-MND. L’esatto ruolo di C9ORF72 ancora non si conosce, ma si pensa che la sua espansione produca dei dipeptidi che contribuiscono alla neurodegenerazione (2).

Al secondo posto si annovera la mutazione del gene della progranulina (GRN). L’esatto ruolo della progranulina non è completamente conosciuto, ma sembrerebbe essere coinvolta nei meccanismi di crescita neuronale, nelle funzioni lisosomiali e nella risposta antinfiammatoria. Una sua aploinsufficienza determinerebbe una ridotta sopravvivenza neuronale. I pazienti con questa mutazione principalmente presentano un fenotipo bvFTD o nfvPPA (15).

Terza tra le mutazioni più frequenti è quella del gene MAPT, che codifica per la proteina tau. La presentazione clinica dei pazienti con questa mutazione varia da bvFTD, nfvPPA

ad altre tauopatie e forme di FTD con parkinsonismo; inoltre, il fenotipo clinico può variare tra i membri della stessa famiglia portatori della medesima mutazione. In alcuni studi si è vista un'associazione con la malattia di Alzheimer, dimostrando per la prima volta un polimorfismo di tau connesso sia a FTD che AD (2).

Con l'identificazione di un numero crescente di geni coinvolti, si è assistito al progressivo riconoscimento di diversi meccanismi patologici. L'eterogeneità dello spettro FTLD suggerisce che diversi meccanismi partecipino all'iniziazione del processo di neurodegenerazione che conduce a differenti proteinopatie (11).

## 1.4 Neuropatologia

Considerando la variabilità dei quadri clinici e delle mutazioni genetiche associate, non è difficile pensare che il quadro neuropatologico sotteso a FTD sia anch'esso altrettanto vario. Come molte altre condizioni neurodegenerative, la patologia FTD include la presenza di accumuli intracellulari di proteine anormali.

La corrente classificazione della FTLD si basa su: (i) presenza o assenza istopatologica di inclusioni neuronali, (ii) identificazione istochimica e caratterizzazione biochimica di proteine accumulate in inclusioni neuronali/gliali, (iii) distribuzione anatomica della neuropatologia sottesa (16).

In particolare, sono state identificate tre proteine primariamente coinvolte nei meccanismi di neurodegenerazione delle FTLD: tau (FTLD-tau), tar DNA binding protein 43 ("TDP-43") (FTLD-TDP) (le prime individuate che spiegano circa un 85-90% dei casi) e, molto più recentemente, la proteina fused in sarcoma ("FUS") (FTLD-FUS). Tuttavia, ne esiste ancora una piccola parte a cui ci si riferisce con il termine FTLD-UPS, vecchio modo di riferirsi a quelle FTLD tau e TDP negative/ubiquitine positive che una volta includeva anche le FUS, per indicare le rarissime FTLD familiari legate ad alterazioni del cromosoma 3 (FTD-3) causate da una mutazione del gene CHMP2B (17) (**Tabella 1**).

2009 recommendation		2010 recommendation		Associated genes
Major molecular class	Recognized subtypes <sup>a</sup>	Major molecular class	Recognized subtypes <sup>a</sup>	
FTLD-tau	PiD	FTLD-tau	PiD	<i>MAPT</i>
	CBD		CBD	
	PSP		PSP	
	AGD		AGD	
	MSTD		MSTD	
	NFT-dementia		NFT-dementia	
	WMT-GGI		WMT-GGI	
FTLD-TDP	Unclassifiable	FTLD-TDP	Unclassifiable	<i>GRN</i> <i>VCP</i> 9p ( <i>TARDBP</i> ) <sup>b</sup> <i>CHMP2B</i>
	Types 1–4		Types 1–4	
	Unclassifiable		Unclassifiable	
FTLD-UPS	<b>FTD-3</b> <b>aFTLD-U</b>	FTLD-UPS	<b>FTD-3</b>	
FTLD-IF BIBD	<b>NIFID</b>	FTLD-FUS	<b>aFTLD-U</b> <b>NIFID</b> <b>BIBD</b>	( <i>FUS</i> ) <sup>c</sup>
FTLD-ni		FTLD-ni		

**Tabella 1.** Nomenclatura aggiornata dei sottotipi neuropatologici di FTLD.

Abbreviazioni: aFTLD-U, FTLD atipica con inclusioni ubiquitinate; AGD, malattia dei granuli argirofili; BIBD, malattia da inclusione di corpi basofili; CBD, degenerazione corticobasale; CHMP2B, *charged multivescicular body protein 2B*; FTD-3, FTD correlata al cromosoma 3; FUS, *fused in sarcoma*; GRN, gene della progranulina; IF, filamenti intermedi; MAPT, proteina tau associata ai microtubuli; MSTD, *multiple system tauopathy with dementia*; NFT-dementia, demenza con predominanza di grovigli neurofibrillari; ni, assenza di inclusioni; NIFID, malattia da inclusioni neuronali di filamenti intermedi; PiD, malattia di Pick; PSP, paralisi sopranucleare progressiva; TARDBP, *tar DNA binding protein*; TDP, TDP-43; UPS, sistema ubiquitina proteasoma; VCP, *valosin containing protein*; WMT-GGI, tauopatia della sostanza bianca con inclusioni globulari gliali; 9p, locus sul cromosoma 9 correlato a forma genetiche di SLA e FTD.

- FTLD-tau

Le patologie con accumulo di tau alterata, le cosiddette “tauopatie”, includono condizioni sporadiche ed ereditarie che comunemente si manifestano con FTD, sia come forme pure o come parte di uno spettro sindromico molto più complesso che spesso include parkinsonismi atipici. Tau è una proteina codificata dal gene MAPT che lega e stabilizza gli elementi del citoscheletro e promuove la loro polimerizzazione (2). È espressa soprattutto a livello assonale, ma anche a livello delle cellule gliali e svolge un importante ruolo nel mantenere l’integrità neuronale ed il trasporto assonale. Vi sono sei isoforme di tau, nel cervello umano, che derivano da uno stesso gene ma da processi di splicing diversi e sono

diversamente espresse nelle varie aree cerebrali. Tre di queste sono chiamate 3R, le restanti 4R, la differenza sta nella lunghezza del trascritto e nel numero di sequenze ripetute (16). Modificazioni patologiche di queste isoforme, come un'iperfosforilazione, causano un cambio conformazionale e quindi funzionale della proteina. Ciò porta alla formazione di filamenti elicoidali e grovigli neurofibrillari di tau anomala ed all'alterazione, sempre conformazionale e funzionale, di altre proteine che fisiologicamente cooperano con tau. Il processo ha come risultato un'instabilità dei microtubuli e un malfunzionamento del trasporto assonale, delle sinapsi e del signaling cellulare (18).

La presentazione clinica, nella maggior parte dei casi, è di bvFTD caratterizzata dalla presenza dei corpi di Pick, inclusioni argirofile, rotonde ed ovali, localizzate nel citoplasma del neurone. Biochimicamente troviamo una quantità di 3R pari a quella di 4R, o a volte predominanza 4R. L'atrofia cerebrale, inizialmente, è distribuita a livello della corteccia frontale, cingolata anteriore e dell'insula anteriore. Altrettanto comuni sono la CBS e la PSP, entrambe 4R-tauopatie (11,16).

- FTLD-TDP

*Tar DNA binding protein* (TDP-43) è stata identificata come la proteina patologica che si accumula nella maggior parte dei casi di FTLD, circa il 50%, che venivano classificati come FTLD con inclusioni ubiquitina-positivi (FTLD-U) e nella sclerosi laterale amiotrofica (SLA) (16,17). Oggi, questo sottogruppo prende il nome di FTLD-TDP e può essere riferito a quadri di bvFTD, svPPA, nfvPPA, FTD-MND, CBD (11).

TDP-43 è una proteina nucleare, codificata dal gene TARDB, la cui funzione è quella di trasportare segnali dal nucleo al citoplasma. Nelle inclusioni, sottese alla neuropatologia di queste forme, troviamo accumuli della proteina in questione iperfosforilata e ubiquitinata (16). Elementi identificativi di FTLD-TDP sono inclusioni citoplasmatiche neuronali (*neuronal cytoplasmic inclusions* – “NCI”) e neuriti distrofiche (*dystrophic neurites* – “DN”), immunoreattivi sia a TDP-43 che all'ubiquitina. Questi, sono abbondanti a livello della corteccia frontotemporale e dello strato delle cellule granulari del giro dentato dell'ippocampo, anche se vi sono differenze nella loro distribuzione laminare.

Si configurano così 4 sottotipi di FTLD-TDP (A,B,C,D) in base alla predominanza di NCI, piuttosto che DN; al loro aspetto immunoistochimico; e alla loro localizzazione, strato superficiale o profondo della corteccia (11).

- FTLD-FUS

Recentemente, è stata attribuita una patogenesi da accumulo di proteina FUS a gran parte delle forme che erano positive immunochimicamente all'ubiquitina ma negative per tau e TDP, tanto che oggi nella nomenclatura di FTLD ci si riferisce ad esse come FTLD-FUS (17).

La proteina in questione è codificata dal gene FUS, il suo ruolo fisiologico ad oggi non è ancora conosciuto, ma alcuni studi suggeriscono che possa essere coinvolta nella plasticità neuronale e nel mantenimento dell'integrità dendritica.

Alcune NCI e DN possono risultare FUS positive, ci sono poi particolari tipi di inclusioni apprezzabili unicamente in una patologia FUS-positiva: "pre-inclusioni" citoplasmatiche finemente granulari e inclusioni citoplasmatiche gliali (11).

Molte patologie neurodegenerative presentano un accumulo di inclusioni formate da proteine anomale e, per alcune di esse come l'AD, la malattia di Parkinson e più recentemente anche per la SLA, è stata dimostrata una distribuzione caratteristica delle lesioni che vede un sequenziale coinvolgimento di specifiche regioni cerebrali al progredire della malattia.

Lo studio di Brettschneider e collaboratori (19) propone anche per FTLD-TDP un possibile modello di diffusione degli aggregati di proteina TDP-43 fosforilata (pTDP-43) suddiviso in quattro patterns sequenziali (**Figura 1**).

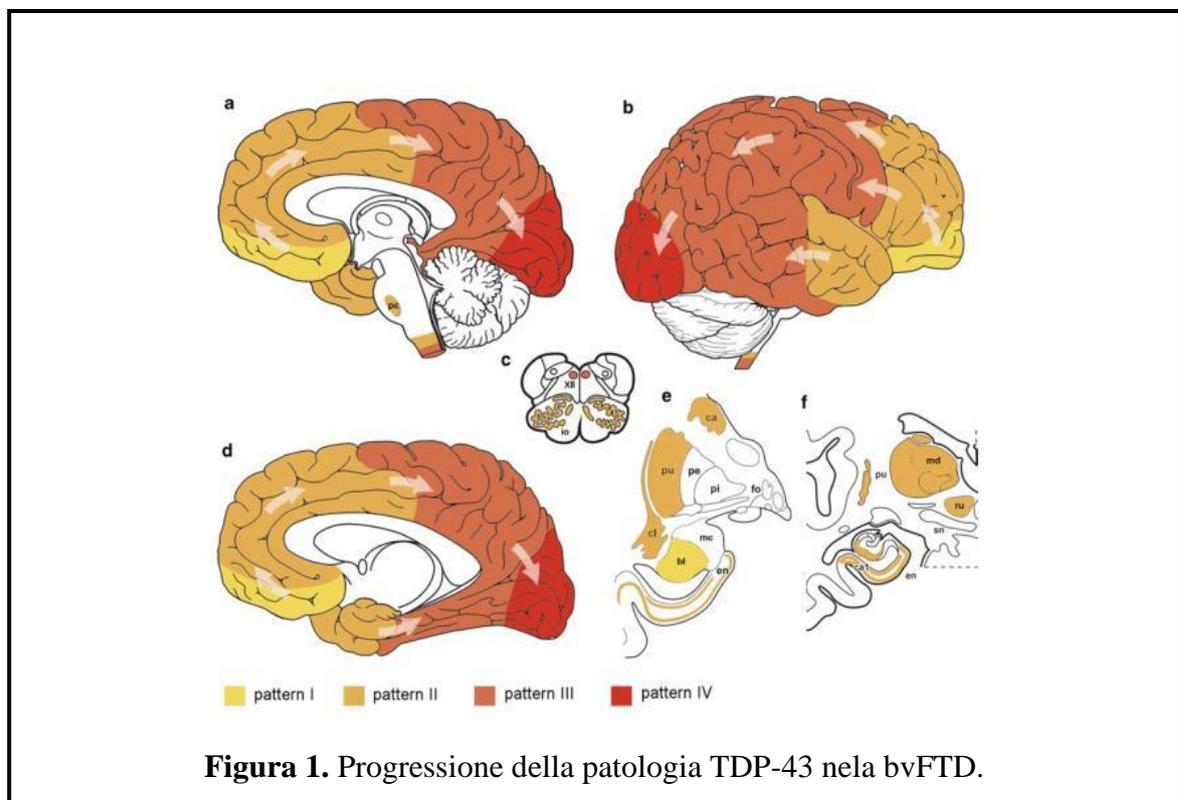
Il pattern I identifica uno stadio iniziale di patologia, in cui si osservano all'immunoistochimica inclusioni reattive per pTDP-43 in specifiche aree della corteccia frontale (giro orbitale, giro retto), ed in particolare nei neuroni di proiezione degli strati II e III, e nell'amigdala.

Con il progredire della malattia, oltre alle aree precedentemente descritte, nel pattern II si ha un coinvolgimento di altre aree del lobo frontale, della corteccia cingolata anteriore e della corteccia temporale anteromediale, sempre nei medesimi strati corticali. Inoltre,

possono ritrovarsi inclusioni anche a livello striatale, e ciò potrebbe contribuire a spiegare l'eventuale presenza di sintomi extrapiramidali.

Nel pattern III si rilevano ulteriori lesioni a livello della corteccia motoria primaria, corteccia parietale (nei neuroni di proiezione degli strati II e III, ma anche V e VI), nuclei bulbari somatomotori e corna anteriori del midollo spinale. I casi con segni di malattia del motoneurone presentano una patologia pTDP-43 più significativa a livello della corteccia motoria, ponte, nucleo del nervo ipoglosso e midollo spinale.

Il pattern IV è quello caratterizzato dalla più vasta diffusione patologica, con presenza aggiuntiva di pTDP-43 a livello della corteccia occipitale.



Emergono inoltre, due tipi di patologia pTDP-43: FTLD citoplasmatica (cFTLD), caratterizzata prevalentemente da NCI ed un maggiore coinvolgimento dei nuclei bulbari somatomotori e del midollo spinale; e una FTLD neuritica (nFTLD) caratterizzata prevalentemente da DN con un coinvolgimento maggiore delle aree neocorticali, orbito-frontali fino ad aree occipitali. I pazienti con cFTLD presentano più spesso sintomi di malattia del motoneurone rispetto a nFTLD, e mostrano una sopravvivenza minore.

Il meccanismo cellulare che spiega la differente distribuzione morfologica di pTDP-43 è ancora sconosciuto. I diversi tipi di inclusioni pTDP-43 potrebbero seguire differenti patterns di diffusione e ciò spiegherebbe l'eterogeneità fenotipica di FTLD.

Le aree progressivamente coinvolte sono regioni o adiacenti tra loro o che hanno uno stretto rapporto di interconnettività (ad esempio, la corteccia orbitofrontale e cingolata anteriore con l'amigdala). Dunque, un'ipotesi sempre più plausibile per spiegare la sequenzialità dei quattro patterns, è quella di un meccanismo di diffusione per trasmissione *prion-like*, da cellula a cellula, secondo cui la proteina malripiegata (*misfolded*) si propagherebbe mediante trasporto assonale e trasmissione trans-sinaptica.

Acquisire nuove conoscenze riguardo questi meccanismi permetterebbe di ideare nuove possibilità terapeutiche che arrestino la progressione di malattia ed intervenire più precocemente sulla cascata di eventi che porta poi alla morte neuronale.

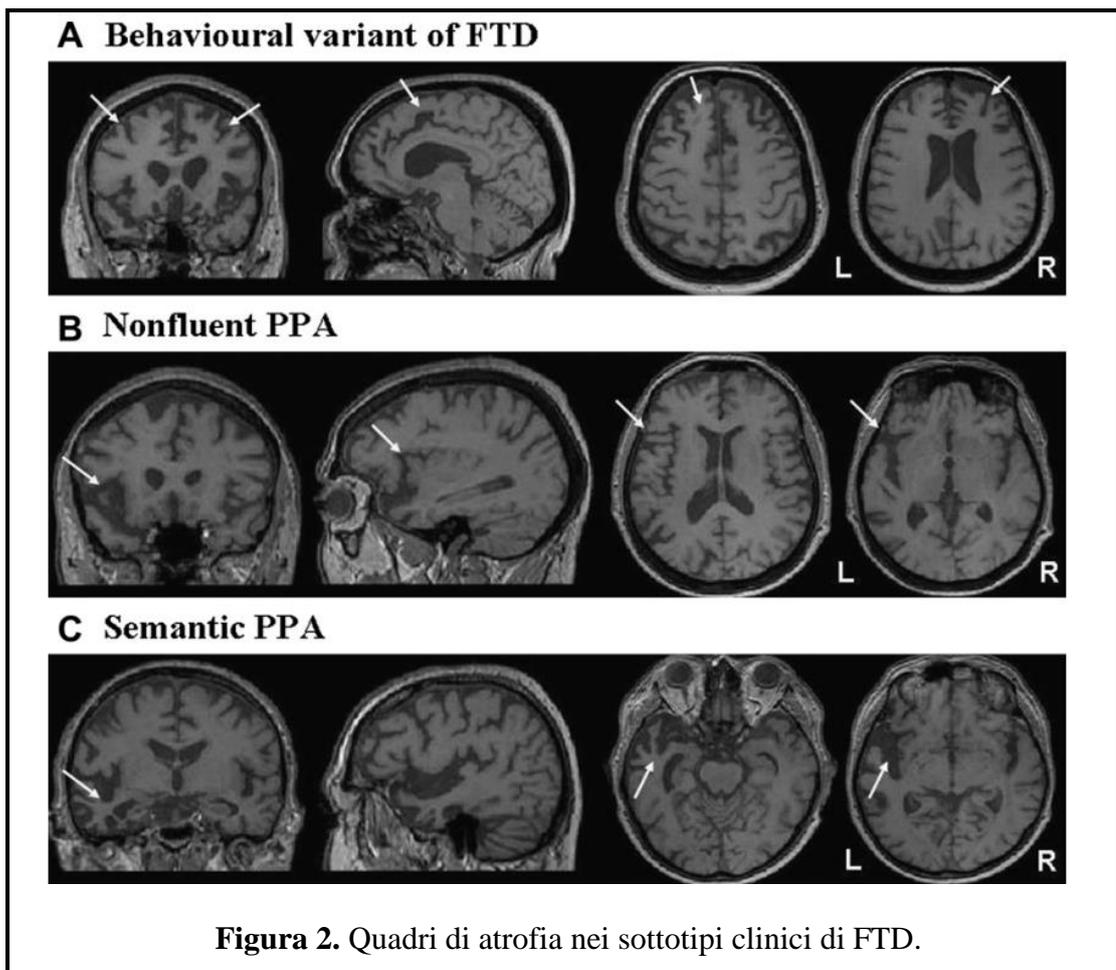
## Capitolo 2 – Studi di neuroimmagini

### 2.1 Neuroimmagini strutturali

Le neuroimmagini strutturali si basano sull'utilizzo della RM, ed in particolare delle sequenze pesate in T1, al fine di esaminare la distribuzione dell'atrofia cerebrale (20).

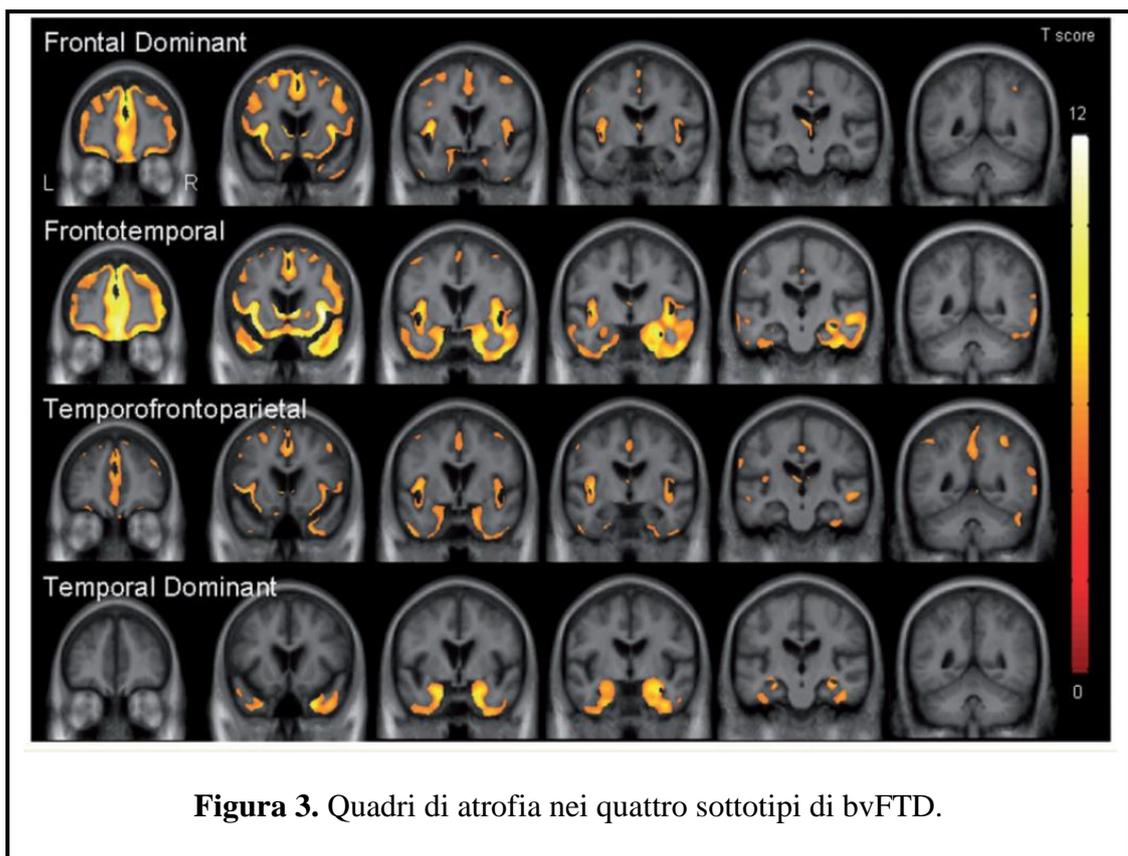
Una tecnica molto utilizzata è la *voxel-based morphometry* ("VBM"), metodica che consente di rilevare variazioni di volume della sostanza grigia e bianca (21). Molti studi si sono avvalsi di tale approccio per migliorare la diagnosi differenziale della FTD rispetto ad altre patologie neurodegenerative, e per ricercare un'eventuale corrispondenza tra imaging e sottotipi clinici, patologici e genetici della malattia (20).

I sottotipi clinici di FTD si caratterizzano per una diversa distribuzione regionale del danno atrofico (a livello frontale piuttosto che temporale) ed anche per un grado variabile di asimmetria (**Figura 2**) (22).



I pazienti bvFTD, rispetto ai controlli, presentano atrofia a livello della corteccia frontale, temporale anteriore, insulare, cingolata anteriore e di alcune regioni sottocorticali tra cui lo striato e il talamo (21,23). Tuttavia, nel lavoro di *Whitwell et al.* (24) sono stati evidenziati quattro diversi quadri di alterazione strutturale: due con prevalente atrofia frontale, di cui uno con perdita relativamente focalizzata “dominante frontale” e uno con perdita più distribuita tra lobo frontale e aree del lobo temporale anteriore “frontotemporale”; altri due con prevalente atrofia temporale, similmente suddivisi in un sottotipo “temporale dominante”, con atrofia focalizzata, e in un sottotipo “temporo-fronto-parietale” con un quadro distribuito a livello temporo-parietale e frontale mediale (**Figura 3**).

Questi sottotipi atrofici contribuirebbero a spiegare la variabilità di presentazione clinica della bvFTD e si ipotizza inoltre possano essere legati a diversi quadri genetici e patologici sottostanti (24).



Un recente studio longitudinale in pazienti bvFTD, ha inoltre dimostrato un progressivo coinvolgimento, prevalente a sinistra, delle seguenti aree: insula, corteccia orbitofrontale, polo frontale, giro frontale inferiore, caudato anteriore, giro frontale anteriore e mediale,

giro precentrale e paracingolato, cingolo anteriore e posteriore, giro temporale inferiore e mediale, polo temporale, amigdala, ippocampo anteriore, e talamo (25).

I pazienti PPA presentano un quadro di atrofia che include prevalentemente le regioni perisilviane sinistre, le componenti anteriori dei lobi temporali bilateralmente (con coinvolgimento più esteso a sinistra), e i gangli della base (26). Dunque, un aspetto che sembrerebbe accomunare i diversi fenotipi PPA è un'atrofia asimmetrica, prevalentemente sinistra, che tende ad aggravarsi maggiormente con il progredire della malattia (27).

Tuttavia, quando si considerano le diverse varianti singolarmente, e in uno stadio relativamente precoce di malattia, emergono diversi patterns di atrofia potenzialmente suggestivi, anche in questo caso, di distinte patologie sottostanti (26).

La nfvPPA si caratterizza più comunemente per un'atrofia asimmetrica con predominante coinvolgimento dell'emisfero sinistro a carico, in particolare, del giro frontale, della corteccia prefrontale dorsolaterale, della corteccia temporo-parietale e dell'insula.

Con il progredire della patologia, l'atrofia si estende successivamente a regioni limitrofe della corteccia prefrontale dorsolaterale e ventrale, della corteccia temporo-parietale e raggiunge il lobo temporale anteriore, sempre a sinistra. E' stato inoltre evidenziato un coinvolgimento dell'emisfero di destra nelle medesime aree, anche se in misura minore (25,27).

La svPPA si presenta con un quadro di atrofia del lobo temporale anteriore bilateralmente, anche se maggiormente evidente a sinistra. Inizialmente, sono coinvolti l'amigdala, l'ippocampo anteriore, il giro temporale anteriore inferiore, medio e superiore, il giro fusiforme, la porzione posteriore dell'insula, il nucleo caudato e la regione frontale ventromediale. Successivamente, vengono coinvolti anche il lobo temporale interamente, la corteccia temporo-parietale ed altre aree frontali (25,27). Anche l'emisfero di destra mostra un'evidente progressione atrofica, ma nel complesso si mantiene il noto quadro di asimmetria con prevalente coinvolgimento dell'emisfero sinistro (27).

È stata inoltre descritta una variante di svPPA a predominante coinvolgimento dell'emisfero destro, inizialmente ben distinguibile dalla variante classica, ma con progressivo danno atrofico comune. Questi soggetti, contrariamente a quelli con variante svPPA classica, spesso manifestano disturbi comportamentali e prosopoagnosia, mentre

i deficit del linguaggio e della memoria semantica sono meno evidenti all'esordio (28,29). Al progredire della malattia, in entrambe le varianti, l'atrofia si espande alle regioni controlaterali, e ciò si accompagna all'insorgenza di deficit di memoria semantica nella variante destra e di disturbi comportamentali nella variante sinistra (28).

Con le più recenti conoscenze acquisite circa la genetica della FTD, è stata osservata un'associazione tra mutazioni genetiche e distribuzione dell'atrofia, evidenziando quindi per alcune di esse quadri di neuroimmagini distinti (**Figura 4**) (20,30).

Le mutazioni del gene MAPT sono generalmente associate ad un'atrofia predominante dei lobi temporali anteromediali simmetricamente, e della corteccia orbitofrontale. Mutazioni di GRN invece, sono maggiormente associate a quadri di atrofia asimmetrici e molto meno focalizzati, con coinvolgimento del lobo frontale, temporale e parietale fin dagli stadi iniziali di malattia (31,32). Inoltre, rispetto ai casi associati a mutazione di MAPT, nei pazienti FTD con mutazione GRN si osserva una più rapida progressione dell'atrofia ed anche se il grado di atrofia ippocampale risulta simile nei due gruppi, nei pazienti portatori di mutazione MAPT essa è maggiormente evidente se rapportata al grado di atrofia globale (33).

Infine, i pazienti con mutazione C9ORF72 presentano più comunemente atrofia a livello della corteccia frontale, temporale e parietale, in assenza di significativa asimmetria. È stato riportato anche il coinvolgimento di aree sottocorticali come talamo e globo pallido, e di aree cerebellari. Quest'ultimo aspetto rappresenta un'importante caratteristica dei soggetti portatori di mutazione C9ORF72 (34,35), e non si rilevano differenze significative tra i principali fenotipi clinici correlati alla mutazione (bvFTD e FTD-MND) (35).

Un recente studio longitudinale del gruppo di Whitwell e collaboratori (30) ha dimostrato che i soggetti portatori di mutazione GRN presentano un maggiore tasso di atrofia, particolarmente a livello parietale, seguiti dai pazienti con FTD sporadica, mutazione C9ORF72 e MAPT, che progrediscono invece più lentamente. Inoltre, i pazienti con mutazione MAPT presentano un maggior coinvolgimento temporale, mentre quelli con mutazione C9ORF72 una maggiore compromissione a livello talamico e cerebellare. I casi sporadici sono caratterizzati da un maggior coinvolgimento frontale e della corteccia cingolata anteriore.

È possibile dunque affermare che, nonostante si sappia ancora poco sulla progressione dell'atrofia nei casi FTD genetici, la RM potrebbe rappresentare un valido biomarcatore di malattia.

Futuri interventi terapeutici avranno come target la proteina anomala responsabile della patologia, per cui, similmente a quanto visto per la clinica e la genetica, sono stati eseguiti molti studi al fine di indagare se sia possibile predire la neuropatologia sottostante partendo da un determinato quadro di atrofia rilevato mediante RM (20).

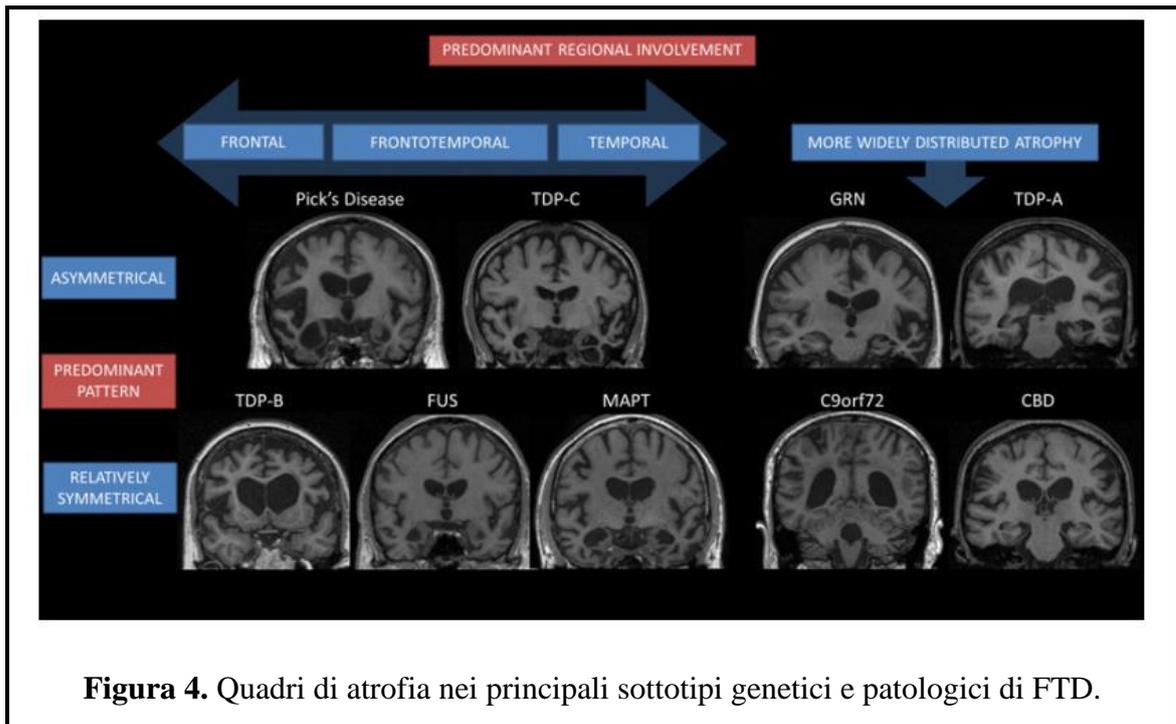
Diversi studi hanno dimostrato un'associazione tra i sottotipi TDP-43 (A-D) e i diversi quadri di atrofia cerebrale (36,37). I pazienti con patologia TDP-A presentano sovente un quadro di atrofia bilaterale, ma relativamente asimmetrico, delle aree frontotemporali e parietali (20). Clinicamente, il gruppo è molto vario e, dal punto di vista genetico, è più comunemente associato a mutazioni di GRN. I soggetti TDP-A con mutazione GRN presentano maggiore asimmetria e coinvolgimento di aree temporali laterali rispetto ai soggetti senza mutazione (37,38).

I pazienti TDP-B presentano invece un pattern di atrofia più simmetrico con un coinvolgimento temporale anteromediale, frontale anteromediale e dell'insula anteriore e sono clinicamente associati a diversi fenotipi, tra i quali principalmente bvFTD o FTD-MND. Diversamente, il sottotipo TDP-C tende ad essere caratterizzato da una perdita di sostanza grigia asimmetrica a livello del lobo temporale anteriore inferiore, associato infatti prevalentemente ad una diagnosi clinica di svPPA (20,38).

TDP-D è la variante più rara ed è prevalentemente associata a mutazione del gene VCP (20). Quest'ultima è stata spesso riscontrata in casi familiari di miopatia da corpi inclusi associata alla malattia di Paget e FTD, patologia che evolve in un quadro di insufficienza respiratoria, demenza e morte prematura (39,40). Ad oggi, non si è ancora rilevato un chiaro pattern di atrofia associato (20).

I patterns di atrofia variano inoltre tra le diverse tauopatie, con un coinvolgimento asimmetrico più marcato a livello frontotemporale e dell'insula in bvFTD, più simmetrico e posteriore frontale parietale con anche aree dello striato nei casi PSP e CBD (20,38).

Per quanto riguarda i casi di FTLN-FUS, sebbene siano molto rari e dunque relativamente poco descritti, nel lavoro di *Josephs et al.* (41) si dimostra come il volume del nucleo caudato sia inferiore rispetto ai casi FTLN-TDP e FTLN-tau, suggerendo quindi questo parametro come un possibile marcatore predittivo di sottostante patologia FTLN-FUS.



## 2.2 Neuroimmagini microstrutturali

L'imaging con tensore di diffusione (*diffusion tensor imaging* – "DTI") è una metodica in grado di rilevare alterazioni microstrutturali dei tessuti, e rappresenta la tecnica RM d'elezione per lo studio delle alterazioni patologiche a carico della sostanza bianca.

Il DTI permette l'analisi della diffusione delle molecole d'acqua nei fasci di fibre, e consente inoltre di rilevarne cambiamenti nella direzionalità (42). La differente diffusione dipende da diversi fattori quali il tipo di tessuto, l'integrità neuronale, ed il grado di mielinizzazione delle fibre (20).

I parametri più comunemente utilizzati in questa categoria di analisi sono: l'anisotropia frazionaria (*fractional anisotropy* – "FA"), la diffusività radiale (*radial diffusivity* – "RD"), la diffusività assiale (*axial diffusivity* – "AD") e la diffusività media (*mean diffusivity* – "MD") (43).

La FA presenta un range di valori che va da 0 a 1, valori tendenti all'unità indicano una ristretta diffusione delle molecole d'acqua lungo le fibre, valori tendenti allo 0 indicano una diffusione isotropica, ovvero in tutte le direzioni (42,43). Quest'ultimo caso riflette una condizione di severa neurodegenerazione, nella quale si osserva una perdita delle barriere microstrutturali che normalmente impediscono la diffusione isotropica, e ciò è

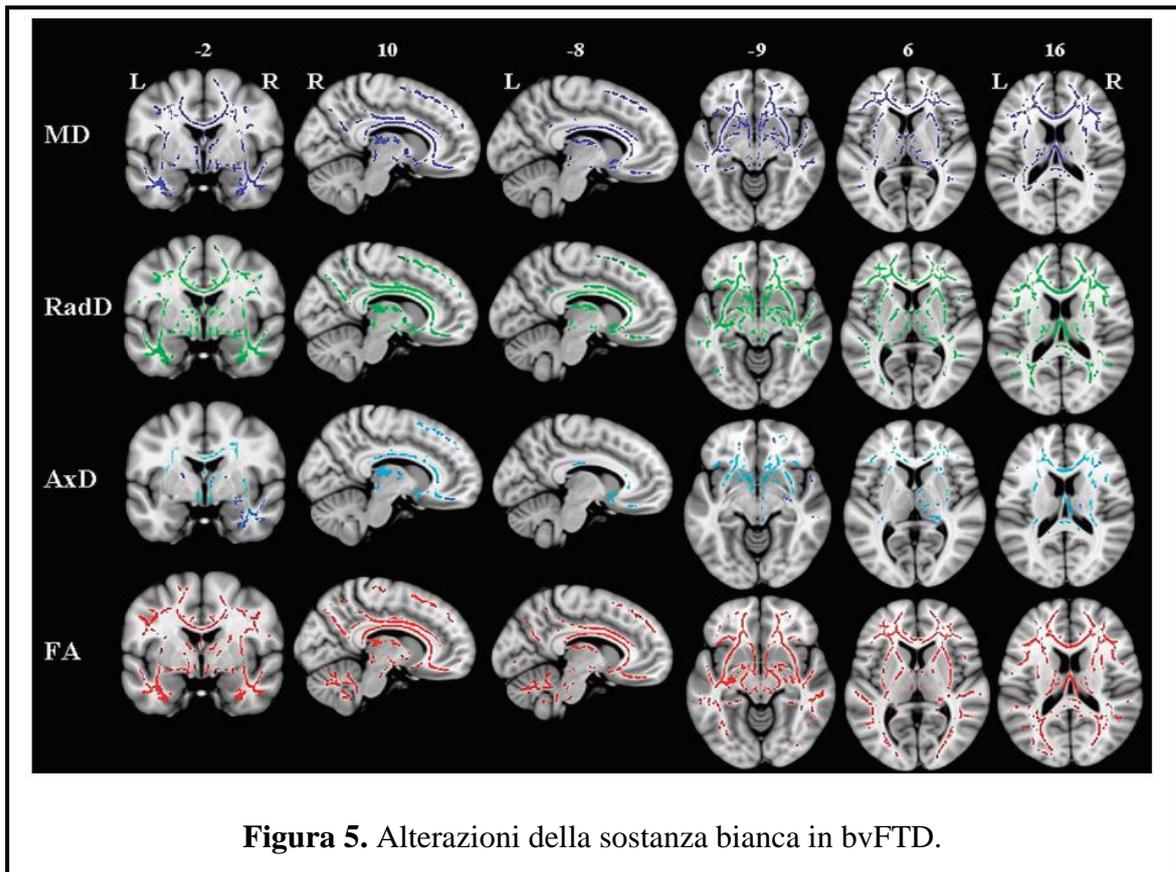
congruentemente accompagnato da un aumento dei valori di MD. Per quanto riguarda i parametri RD e AD vi è dibattito sulla loro interpretazione, il primo sembrerebbe essere maggiormente associato alla perdita di mielina, mentre il secondo alla degenerazione assonale (44).

Nella FTD la diffusività a livello della sostanza grigia risulta essere aumentata nelle regioni soggette a danno atrofico, inoltre, l'incremento è presente anche nei tratti di sostanza bianca che interconnettono tali aree (corpo calloso anteriore, cingolo anteriore, fascicolo uncinato), supportando l'ipotesi che la patologia progredisca coinvolgendo *networks* neurali multipli (42,44).

Molti studi DTI hanno inoltre esaminato le diverse alterazioni microstrutturali che caratterizzano i distinti fenotipi clinici della FTD.

I pazienti con bvFTD mostrano un pattern di danno microstrutturale distribuito bilateralmente ai lobi frontali, temporali e parietali. Queste alterazioni si trovano anche in tratti di sostanza bianca come la componente anteriore del corpo calloso, il cingolo, il fascicolo longitudinale superiore e inferiore, i fascicoli uncinato e fronto-occipitale inferiore (**Figura 5**) (44,45). In alcuni studi longitudinali è stato inoltre evidenziato come il coinvolgimento del corpo calloso in senso rostro-caudale e della corona radiata anteriore possano rappresentare validi marcatori di malattia (46,47).

Il coinvolgimento del corpo calloso spiegherebbe le alterazioni del comportamento sociale (34), mentre la degenerazione della corona radiata anteriore potrebbe rappresentare un più generale marcatore di progressione data la sua significativa correlazione con il declino delle funzioni esecutive (47).



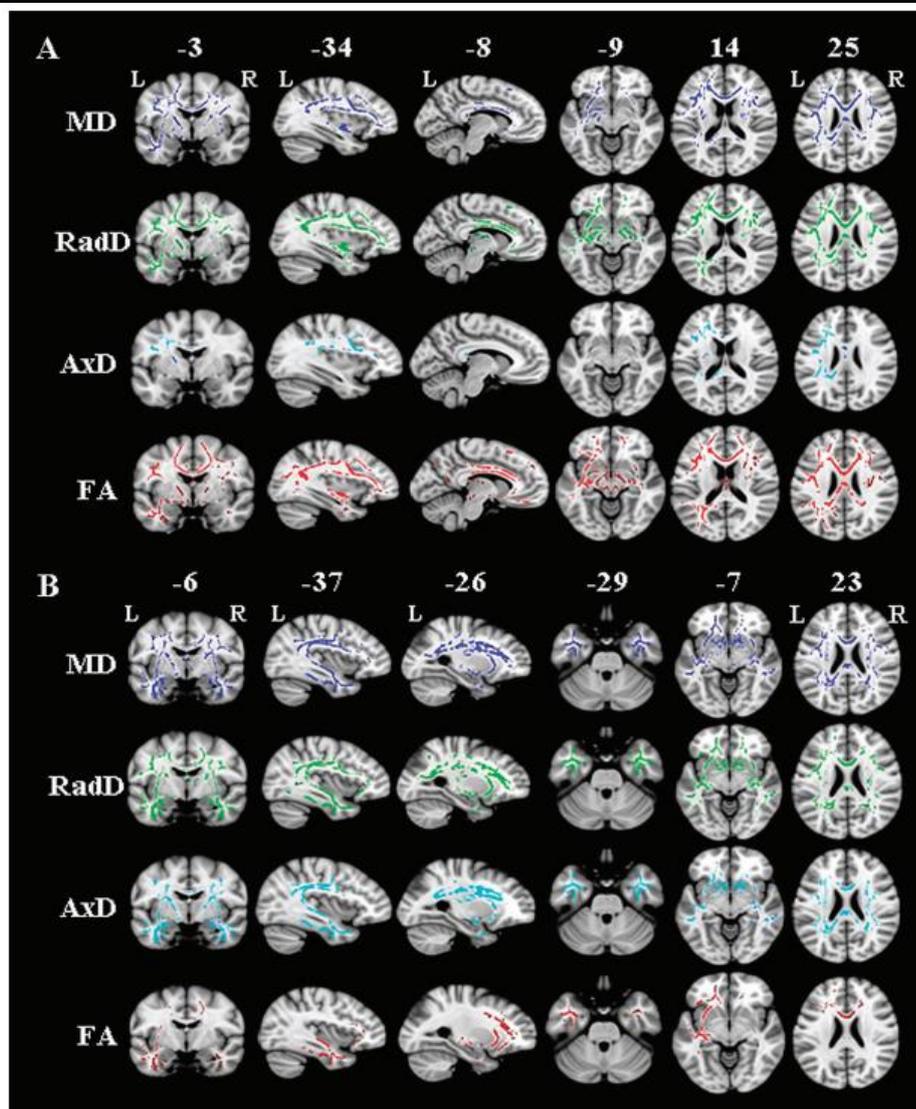
Rispetto ai pazienti con bvFTD, nei pazienti con PPA il danno della sostanza bianca sembrerebbe essere più focale (45), ma al tempo stesso più distribuito se valutato rispetto al pattern di atrofia (48). Molti studi hanno inoltre dimostrato significative differenze in termini di danno microstrutturale nei distinti sottotipi clinici di PPA (**Figura 6**) (45,48–50).

Nella nvPPA le anomalie microstrutturali sono maggiormente distribuite a livello frontotemporale sinistro e il tratto di sostanza bianca maggiormente coinvolto sembrerebbe essere il fascicolo longitudinale superiore (45). Con il progredire della patologia vengono successivamente coinvolti altri tratti di sostanza bianca, quali la radiazione talamica anteriore, il cingolo anteriore, il fascicolo uncinato e il corpo calloso. Tali cambiamenti risultano essere più pronunciati a destra e meno gravi rispetto ai pazienti bvFTD, in quanto tendono a rimanere confinati ai siti connessi alle aree primariamente interessate (46).

Nella svPPA si osserva un aumento di MD nelle stesse aree identificate come atrofiche dalle neuroimmagini strutturali, mantenendo un pattern asimmetrico con prevalente coinvolgimento sinistro (51). I tratti di sostanza bianca principalmente interessati,

anch'essi in modo asimmetrico, sono: il fascicolo longitudinale inferiore, il fascicolo longitudinale superiore (in particolar modo il fascicolo arcuato), l'uncinato, ed infine il ginocchio e lo splenio del corpo calloso (49,52). Queste strutture rappresentano infatti le principali connessioni che attraversano il lobo temporale, ed il loro coinvolgimento è dunque ampiamente in accordo con il quadro clinico tipicamente osservato in questi pazienti.

Anche il relativo risparmio delle altre componenti del fascicolo longitudinale superiore rispecchia il mantenimento della fluenza nel linguaggio e dei processi fonologici e grammaticali, elementi di differenziazione tra le varianti svPPA e nfvPPA (52). In studi longitudinali in pazienti svPPA, si è infine osservato che il danno della sostanza bianca si diffonde bilateralmente coinvolgendo anche le regioni frontali (46).



**Figura 6.** Alterazioni della sostanza bianca in nfvPPA (A) e svPPA (B).

Esistono inoltre delle differenze tra le varie metriche DTI nei due sottotipi: i pazienti nvPPA presentano più comunemente cambiamenti isolati di FA, ma diffusi di RD e AD, mentre i pazienti svPPA mostrano più di frequente alterazioni diffuse di FA e RD, e isolate di AD. Questi aspetti potrebbero rispecchiare la diversa patologia sottostante e contribuirebbero a spiegare la differente sensibilità delle metriche DTI nel rilevare i cambiamenti microstrutturali nelle due varianti (50).

Più in generale questo concetto è applicabile allo studio delle malattie neurodegenerative, in cui è sempre più evidente la presenza di diversi profili di alterazione della sostanza bianca in relazione alle diverse metriche DTI utilizzate. Sarà quindi necessario il diffondersi di studi multimodali che integrino le diverse metriche (53).

L'imaging microstrutturale è stato usato anche per analizzare casi di FTD con mutazione genetica sottostante. In particolare, si è osservato come i pazienti bvFTD portatori di mutazione MAPT presentino un coinvolgimento prevalente del fascicolo uncinato, del cingolo paracaloso e paraippocampale e del corpo calloso bilateralmente, suggerendo quindi un danno prominente della via ventromediale. I pazienti bvFTD con mutazione C9ORF72 mostrano invece un coinvolgimento dei fasci di sostanza bianca più dorsali, in particolare cingolo e corpo calloso (34,53).

I portatori di mutazione GRN, infine, presentano un pattern di danno più marcato dei tratti che connettono la corteccia orbitofrontale a quella parietale e temporale, per cui si rileva un maggior coinvolgimento del cingolo e del fascicolo longitudinale superiore (54).

Lo studio di *McMillan et al.* (55) ha evidenziato come la distribuzione della degenerazione microstrutturale differisca inoltre tra i distinti sottotipi patologici di FTLD: FTLD-tau presenta alterazioni DTI maggiormente diffuse rispetto a FTLD-TDP, dato ulteriormente confermato da un successivo studio (56) che ha mostrato una riduzione bilaterale della FA a livello della sostanza bianca prefrontale, parietale, e occipitale, nonché del corpo calloso in pazienti FTLD-tau.

Si può dunque concludere che il DTI rappresenti un valido strumento per distinguere la diversa patologia sottostante FTLD *in vivo*, soprattutto se applicato insieme ad altre metodiche di analisi dati RM, *in primis* strutturali. Tuttavia, non sono ancora disponibili studi che valutino i distinti cambiamenti microstrutturali legati alla patologia confrontando le diverse metriche DTI (55) e sono ancora largamente assenti studi

longitudinali che verifichino l'ipotesi di una diffusione *prion-like* predicibile nei diversi sottotipi FTLD (56).

## 2.3 Neuroimmagini funzionali

La RM funzionale (*functional MRI* – “fMRI”) permette di rilevare cambiamenti dell'attivazione neuronale, sia a riposo (*resting-state* fMRI – “RS fMRI”) che durante l'attuazione di specifici compiti (*task-related* fMRI).

La metodica più utilizzata si avvale della misurazione dei livelli di ossigeno nel sangue (*blood oxygen level-dependent* – “BOLD”) come valore indiretto dell'attività neuronale: l'attività comporta un aumento del flusso di sangue ossigenato nelle regioni cerebrali interessate causando un cambiamento del campo magnetico locale (43). Lo studio delle regioni cerebrali che si attivano in stato di riposo ha permesso di delineare delle reti funzionali o *networks*, ovvero aree distanti che presentano sincrone fluttuazioni del segnale BOLD in quanto funzionalmente connesse (43,57).

L'analisi di questa connettività cerebrale intrinseca ha aiutato ad avvalorare l'ipotesi che diverse patologie neurodegenerative colpiscano diversi *networks* cerebrali (43).

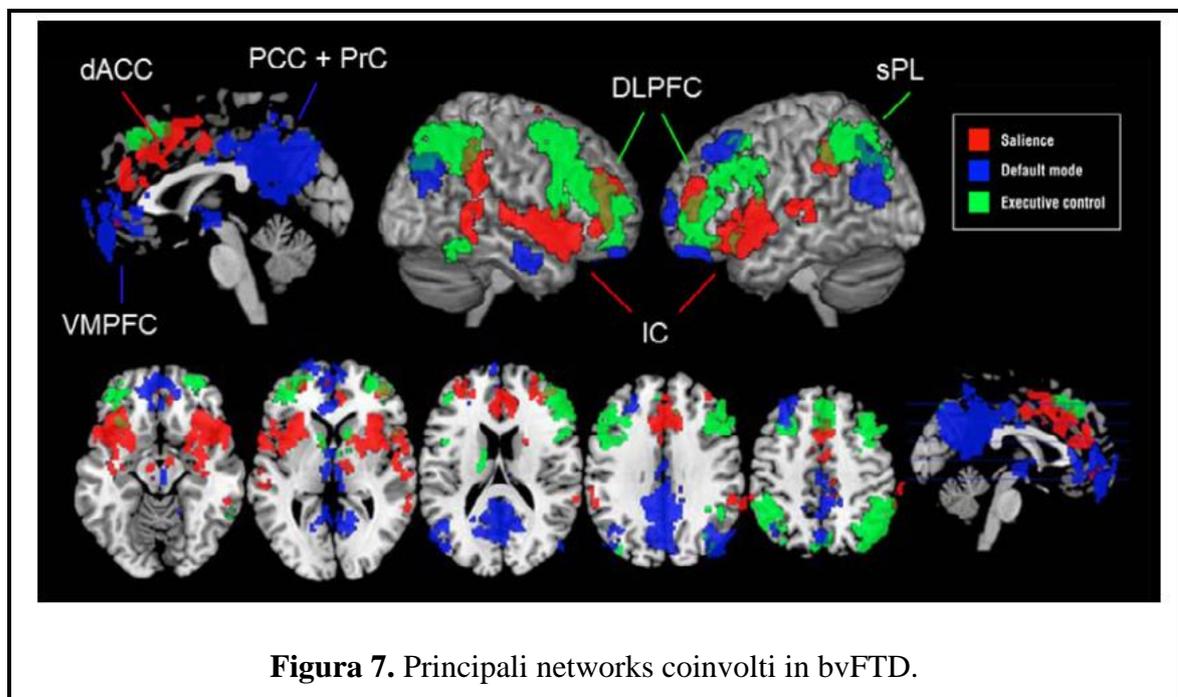
Nella bvFTD è stata descritta una ridotta connettività del *Saliency network* (“SN”), che include la corteccia cingolata anteriore, la corteccia orbitofrontale, la corteccia insulare e diverse strutture sottocorticali (58) tra le quali lo striato e l'amigdala (59). Tale sistema è in grado di integrare dati sensoriali ed emozionali e consente inoltre di elaborare una risposta comportamentale adatta al contesto. Una sua alterazione contribuirebbe quindi a spiegare le anomalie del comportamento che caratterizzano i pazienti bvFTD (57,59), e in particolar modo il coinvolgimento frontoinsulaire destro sembrerebbe essere associato alla severità dei sintomi, configurandosi quindi come nodo centrale del SN (60).

Un altro *network* implicato è il *default mode network* (“DMN”) costituito dal cingolo posteriore, dal precuneo, dalla corteccia prefrontale mediale e dal giro angolare. Tale *network* sembrerebbe essere primariamente coinvolto nei processi di memoria autobiografica e episodica, nei pensieri autoreferenziali e nelle capacità visuospatiali (59,60). Nella bvFTD, il DMN sembra mostrare una connettività aumentata, fenomeno probabilmente dovuto a meccanismi di compenso in risposta alla ridotta connettività del SN, anche se questo dato non è ancora stato confermato (58). Sembrerebbe infatti che il

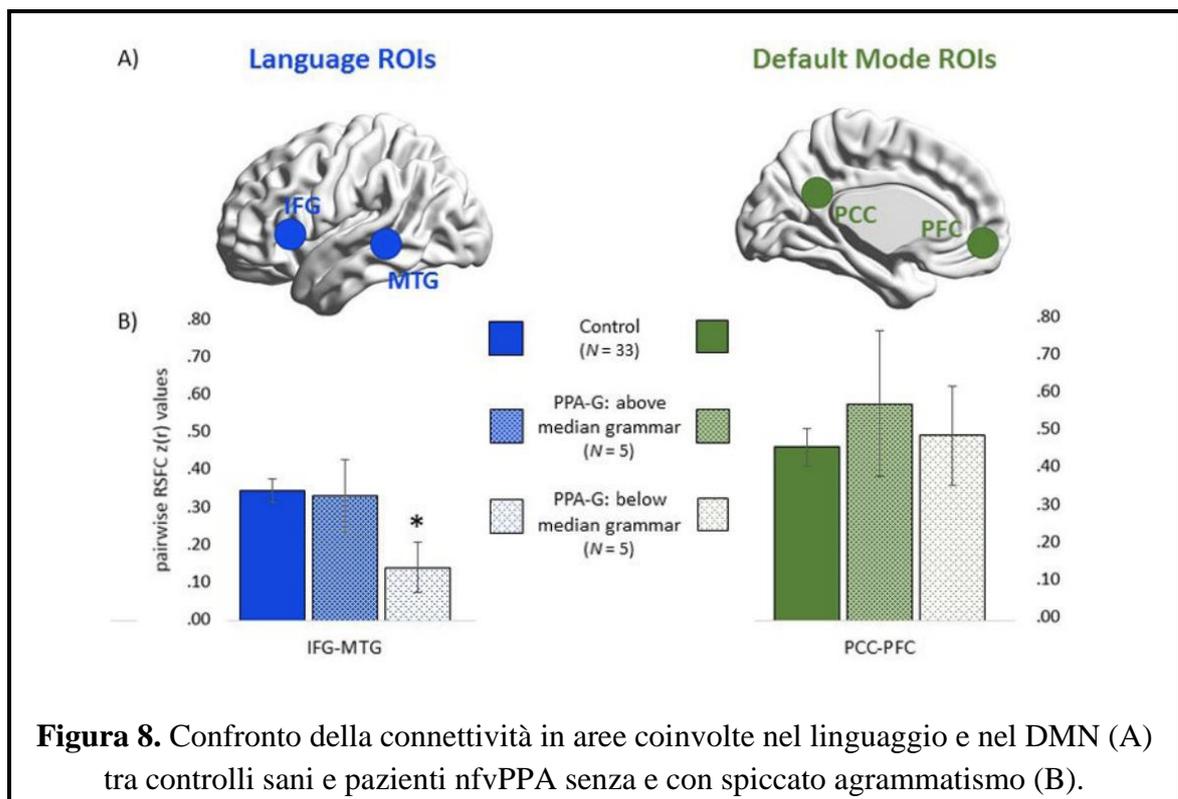
SN moduli antagonisticamente il DMN, e quindi una sua ridotta connettività potrebbe contribuire ad uno sbilanciamento dell'attività cerebrale in favore del DMN. Questa connettività aberrante, osservata soprattutto nel giro angolare destro, è risultata essere associata a maggiore apatia e stereotipia del comportamento (59). È inoltre interessante sottolineare come i pazienti con Alzheimer presentino un quadro di alterazione inverso: una ridotta connettività a livello del DMN ed un' aumentata connettività a livello del SN, con il risultato di un aumento di stati ansiosi ed agitazione con il progredire della malattia (60).

L'*executive-control network* ("EXN") include la corteccia prefrontale dorsolaterale, parietale laterale e frontale dorsomediale, le aree motorie supplementari, e la corteccia prefrontale ventrolaterale, aree ampiamente coinvolte nelle funzioni attentive e di working memory, nonché nella selezione di risposta ad uno stimolo e nella concomitante soppressione di altre (57). L'EXN, come il SN, risulta mostrare una connettività ridotta nella bvFTD e ciò sembrerebbe contribuire ai deficit esecutivi riscontrati nei pazienti (**Figura 7**) (58).

In recenti studi longitudinali, si è osservato come i pazienti bvFTD mostrino una marcata riduzione progressiva della connettività tra l'EXN di sinistra e il giro frontale inferiore (61).



I pazienti nfvPPA presentano una ridotta connettività in networks linguistici e motori, che includono l'opercolo frontale, la corteccia motoria primaria e supplementare e il lobo parietale inferiore, spiegando quindi la ridotta fluenza del linguaggio (62). Un recente studio, sebbene basato su un campione relativamente ridotto di pazienti, ha rilevato una precoce riduzione della connettività tra il giro frontale inferiore e il giro temporale medio con un relativo risparmio del DMN nei pazienti con più pronunciato agrammatismo (**Figura 8**), evidenziando come tale fenomeno anticipasse inoltre i cambiamenti strutturali nelle medesime aree (63).



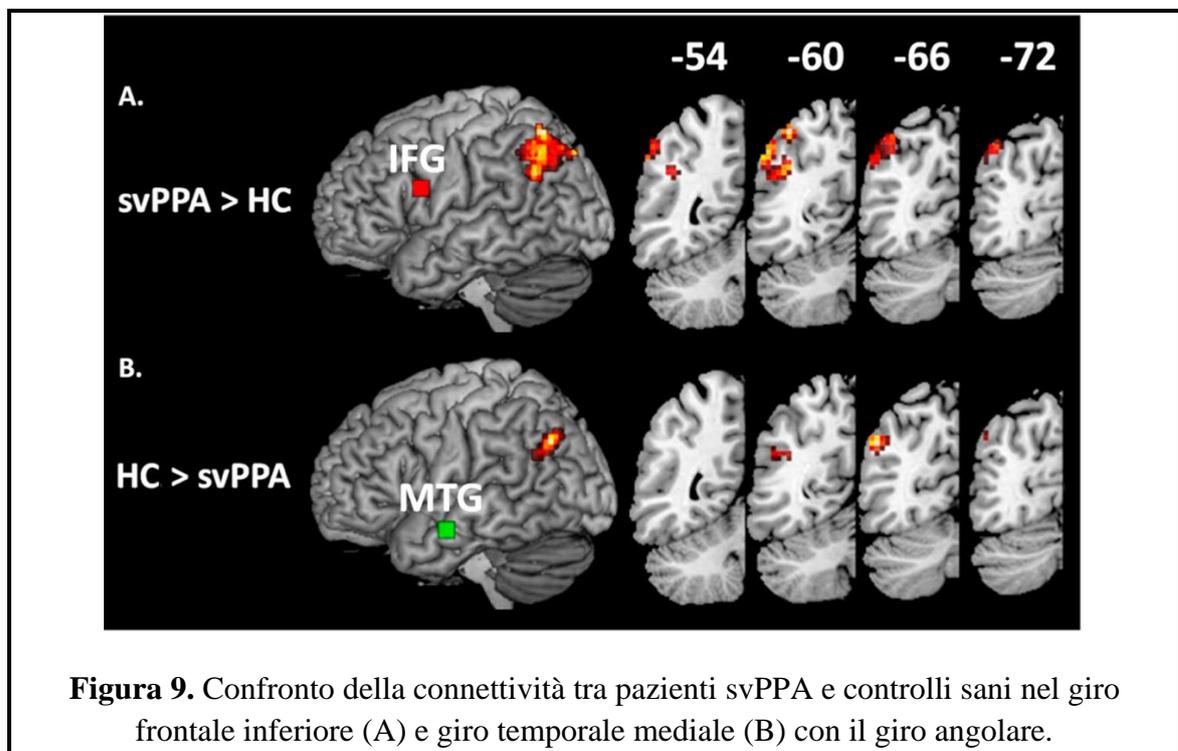
Il network che connette il giro frontale inferiore (in particolare la *pars opercularis*) al lobo parietale inferiore (giro sopramarginale), anche chiamato *speech production network*, è invece preservato nei pazienti svPPA (**Figura 9**), a sostegno dell'ipotesi di un suo coinvolgimento nella fluenza verbale, e presenta inoltre importanti connessioni con il *dorsal articulatory-phonological network* (64).

Quest'ultimo è la componente dorsale di un network più ampio: il *semantic network*, composto da connessioni tra il lobo temporale anteriore sinistro, nodo centrale, e diverse aree corticali primarie ed associative che convogliano informazioni multimodali. Il *semantic network* permetterebbe, dunque, un'integrata rappresentazione degli stimoli

necessaria per i processi semantici, ed una mancata comunicazione con il nodo centrale potrebbe causare una diaschisi funzionale con alterazione di regioni modalità-selettive (65,66). La parte ventrale, *ventral semantic network*, a differenza di quella dorsale, presenta una minore connettività in svPPA, dato che correla con il tipico quadro clinico (64,67).

In accordo con questo modello, la processazione linguistica che intercorre tra lo stimolo uditivo e una sua attribuzione di significato è svolta dal *ventral semantic network*, che connette il lobo temporale medio e la corteccia prefrontale ventrolaterale; mentre la programmazione sensori-motoria del suono e la sua articolazione è svolta dal *dorsal articulatory-phonological network*, che connette il lobo temporale superiore alla corteccia premotoria nel lobo frontale (67).

Il polo temporale anteriore è ulteriormente connesso a diversi altri networks, tra cui il *dorsal attention network*, il *visual association network* e il DMN. Il gruppo di Popal e collaboratori (68), ha dimostrato come, nei pazienti svPPA, i primi due networks presentino un'aumentata connettività, spiegando alcuni aspetti della malattia (disturbi attentivi, disturbi nel nominare un oggetto o nel descrivere l'oggetto visualizzato); mentre la riduzione della connettività del DMN potrebbe essere legata alla progressiva degenerazione dei lobi temporali anteriori.



**Figura 9.** Confronto della connettività tra pazienti svPPA e controlli sani nel giro frontale inferiore (A) e giro temporale mediale (B) con il giro angolare.

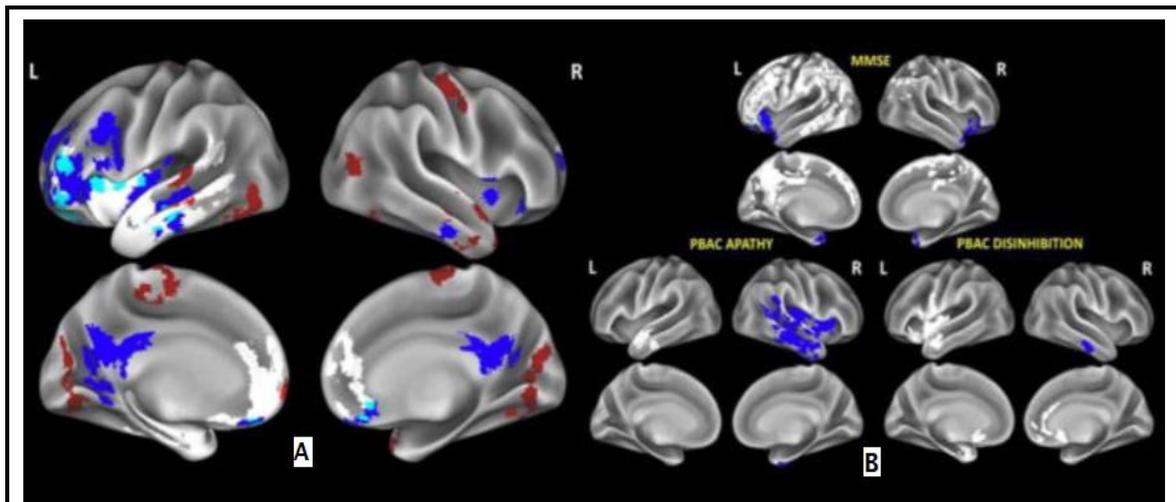
La RS fMRI è stata utilizzata anche per studiare i casi genetici di FTD. In pazienti portatori di mutazione GRN, rispetto ai casi sporadici, la connettività è maggiormente ridotta nel SN, ed aumentata nel DMN. Questo pattern si osserva nei soggetti sintomatici mentre, al contrario, in soggetti presintomatici si rileva un'aumentata connettività del SN senza cambiamenti nel DMN (69) circa un decennio prima dell'età stimata di esordio dei sintomi (54). Si potrebbe dunque ipotizzare che l'aumento della connettività costituisca una risposta compensatoria all'effetto dell'aploinsufficienza di GRN e che tale fenomeno prelude ad una successiva riduzione dell'attività funzionale del network e alla fase sintomatica di malattia (69).

I pazienti bvFTD con mutazione C9ORF72 mostrano invece alterazioni dell'integrità del SN molto simili a casi sporadici di bvFTD, nonostante presentino quadri di atrofia distinti. La connettività risulta però maggiormente alterata nel talamo, suggerendo un ruolo chiave di tale struttura nel mediare la dissoluzione del network nei pazienti con mutazione (70).

Un'altra tecnica di neuroimmagini che consente di ottenere informazioni sull'attività neuronale è l'*arterial spin labeling* MRI ("ASL-MRI"), metodica non invasiva per la quantificazione del flusso sanguigno cerebrale (*cerebral blood flow* – "CBF").

In generale, il pattern rilevato con ASL risulta simile ai cambiamenti metabolici rilevati tramite PET, ma tale metodica è maggiormente accessibile, ha tempi di acquisizione più brevi, nonché minori costi e ridotta esposizione a radiazioni (20,43). Una riduzione del CBF segnala una riduzione dell'attività neurale prima di una rilevabile atrofia alle immagini strutturali, mentre un aumento del CBF potrebbe indicare un'aumentata attività compensatoria in una popolazione neurale che presenta patologia in stadio iniziale, quindi le alterazioni della perfusione potrebbero rappresentare dei marcatori precoci di malattia (71).

In accordo con tale ipotesi, i pazienti bvFTD presentano un pattern di ipoperfusione delle regioni orbitofrontali e temporali e di iperperfusione della corteccia motoria primaria e cuneo, regioni che vengono coinvolte più tardivamente nella patologia. *Ferraro et al.* (71) hanno anche dimostrato come il grado di ipoperfusione di queste aree correlasse significativamente con la gravità dei sintomi cognitivi e comportamentali (**Figura 10**).



**Figura 10.** Alterazioni della perfusione (aree ipoperfuse in blu, iperperfuse in rosso) e dello spessore corticale (aree atrofiche in bianco) in pazienti bvFTD rispetto ai controlli (A). Correlazione tra perfusione e atrofia con ridotti punteggi di MMSE e PBAC (B).

Infine, diversi studi hanno utilizzato l'ASL per confrontare i quadri di perfusione cerebrale tra FTD e AD (72,73). I risultati hanno evidenziato come, rispetto ai pazienti FTD, i casi AD presentassero già negli stadi precoci di malattia un pattern maggiormente distribuito di ipoperfusione nelle aree cerebrali posteriori (a livello parietale, temporale e del precuneo), e di iperperfusione nelle regioni più anteriori (come il lobo frontale e temporale laterale) (72), dimostrando l'utilità della metodica in ambito diagnostico differenziale (73).

# Capitolo 3 - Effetti dell'invecchiamento cerebrale sui meccanismi patologici della demenza frontotemporale

## 3.1 Studi clinici

La FTD è una patologia frequentemente diagnosticata in età presenile, l'età media alla diagnosi è infatti di 61.5 anni, con un intervallo variabile tra i 50 e i 73 anni (74). Il decorso clinico è altamente eterogeneo, e la sopravvivenza media si attesta tra i 3 e i 14 anni dall'esordio dei sintomi (75), un intervallo temporale mediamente inferiore a quello riscontrato nei pazienti con AD (74).

Se si confronta la sopravvivenza tra i vari fenotipi clinici, emergono inoltre delle differenze. I soggetti con FTD-MND risultano avere una prognosi peggiore rispetto ai soggetti con bvFTD, fenotipo più comune, con una sopravvivenza di circa 2 anni dall'esordio dei sintomi (74), mentre la prognosi migliore si osserva nella variante svPPA (75).

Tuttavia, ad oggi non è ancora chiaro il ruolo dell'età nel decorso clinico della patologia. Sulla base dell'età all'esordio dei sintomi è possibile suddividere i pazienti in due categorie: quelli con un'età di esordio inferiore a 65 anni (*early-onset* FTD - "EO-FTD") e quelli con un'età di esordio superiore a 65 anni (*late-onset* FTD - "LO-FTD") (76). Molti studi sono stati eseguiti al fine di rilevare differenze nei due gruppi per ciò che concerne la sopravvivenza, la progressione della malattia e la qualità di vita dei pazienti (77,78).

La EO-FTD sembrerebbe avere un più rapido declino ed una sopravvivenza minore rispetto alla variante LO-FTD (76,77), tuttavia i dati in letteratura sono contrastanti in merito, ed alcuni studi hanno suggerito che le differenze riscontrate in termini di progressione clinica potrebbero invece essere dovute alla presenza o assenza di una mutazione genetica correlata (75).

Anche per quanto riguarda la qualità di vita vi è dibattito, in quanto non è ancora stato raggiunto un consenso sulla definizione del concetto stesso e di conseguenza sul metodo valutativo (78). Diversi studi suggeriscono che i disturbi comportamentali e psicologici e l'età del paziente siano più fortemente associati alla qualità di vita, rispetto alle alterazioni cognitive (79). In particolare, *Millenaar et al.* (80) hanno evidenziato come la qualità di vita nei pazienti EO-FTD correlasse negativamente con la presenza di sintomi

depressivi e positivamente con la consapevolezza di malattia. Infatti, l'*insight* risulta essere un prerequisito fondamentale per potersi adattare alla malattia e prendere parte attiva nella gestione della stessa. I pazienti EO-FTD hanno poi solitamente meno comorbidità ed una più alta scolarità e riserva cognitiva rispetto a pazienti LO-FTD, strumenti essenziali per mettere in atto meccanismi di  *coping* (78). Tuttavia, Banerjee e collaboratori (79) affermano che i pazienti LO-FTD e i loro caregivers possono meglio adattarsi alla malattia, in quanto una diagnosi di demenza è più facilmente accettabile ad un'età più avanzata. Inoltre, è necessario considerare anche la differenza dei bisogni tra pazienti EO-FTD e LO-FTD, in quanto i primi sono individui più giovani ancora pienamente inseriti nella società, in ambito lavorativo e familiare per cui una diagnosi di demenza potrebbe avere un maggiore impatto psicosociale rispetto a soggetti LO-FTD (77,78). Tutte queste considerazioni rendono dunque i due gruppi, EO-FTD e LO-FTD, non direttamente comparabili dal punto di vista della qualità di vita, in quanto entrano in gioco diverse determinanti (80).

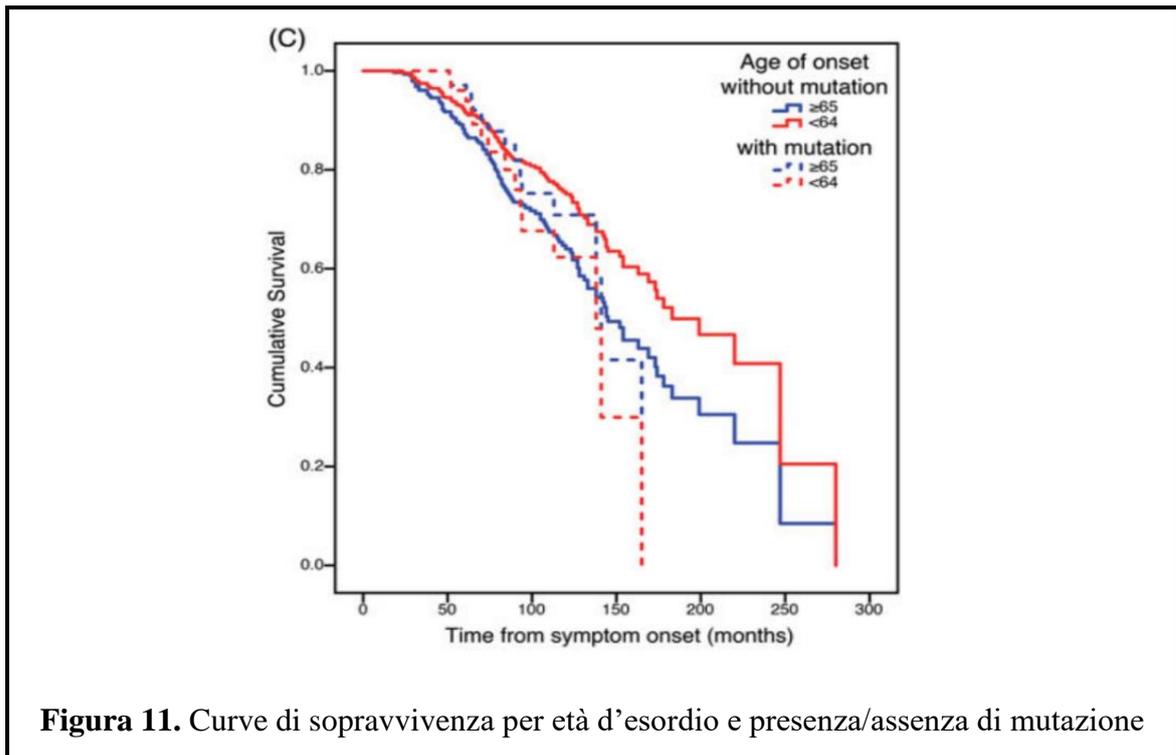
Un altro problema riguarda il ritardo diagnostico che spesso si verifica nel caso di pazienti EO-FTD (81). Infatti, il tempo che intercorre tra l'esordio dei sintomi ed il raggiungimento della diagnosi risulta essere maggiore in questi casi rispetto ai pazienti LO-FTD (82). Ciò è in parte dovuto al fatto che i primi sintomi, in particolare per *early-bvFTD*, sono disturbi del comportamento e della personalità come psicosi, disinibizione, compulsioni, perdita di empatia e apatia che precedono di molto i sintomi cognitivi, portando quindi spesso ad un'errata diagnosi di disturbo psichiatrico (83–85).

Anche nella LO-FTD si riscontra un certo ritardo diagnostico, seppur minore rispetto a EO-FTD, in quanto da un lato eventuali lievi disturbi cognitivi e comportamentali tendono ad essere giustificati con l'età avanzata, ma dall'altro lato il sospetto di demenza tende a sorgere in uno stadio iniziale dell'*iter* diagnostico (81). *Vijverberg et al.* (86) suggeriscono che un'accurata valutazione clinica mediante l'utilizzo di specifici questionari che indaghino i sintomi, in combinazione con le neuroimmagini, migliorino notevolmente la distinzione tra disordini psichiatrici primari e *bvFTD* probabile/definita. È inoltre stata riportata una correlazione tra genere ed età, infatti, sembrerebbe esserci una predominanza di uomini nelle fasce d'età più giovani, e di donne in quelle più avanzate, soprattutto dopo gli 80 anni (87).

Un altro aspetto importante su cui si sono concentrati alcuni studi è la correlazione tra l'età d'esordio e la neuropatologia sottostante la FTD, con lo scopo di indagare se fosse possibile predire quale fosse la proteina anomala causativa (88,89). È stato riscontrato che i pazienti FTLD-tau presentano i sintomi più tardivamente, rispetto ai pazienti tau-negativi (88). L'età d'esordio dei pazienti FTLD-FUS è risultata essere significativamente minore rispetto a pazienti con altre patologie FTLD, mentre la combinazione di un'età precoce d'esordio dei sintomi, comorbidità con MND e bassa frequenza di iperoralità e cambiamenti dietetici in stadi precoci di malattia, è risultata essere più frequentemente associata a FLTD-TDP (89).

### **3.2 Relazione con le caratteristiche genetiche**

Le diverse varianti genetiche della FTD sembrano influenzare alcuni aspetti della malattia, tra cui la progressione e l'età d'esordio dei sintomi (90). In un confronto tra FTD genetiche e sporadiche è emerso che i pazienti con una forma di FTD monogenica hanno un esordio più precoce ed un decorso di malattia più rapido, mentre nelle forme di FTD sporadiche i pazienti con un'età d'esordio più avanzata hanno un decorso peggiore, probabilmente influenzato dalla maggiore frequenza di comorbidità (**Figura 11**) (75). Un problema che emerge nel confrontare le due popolazioni è che i casi di FTD familiare ottengono prima la diagnosi rispetto ai pazienti con variante sporadica, tuttavia questo dato pare influenzare più l'età alla prima visita, piuttosto che l'età all'esordio dei sintomi (91).



Considerando le tre principali mutazioni associate alle forme di FTD familiare (MAPT, GRN, C9ORF72), i soggetti portatori di mutazione del gene MAPT risultano avere un'età minore sia all'esordio dei sintomi che al decesso, rispetto ai soggetti con altre mutazioni. In questo stesso gruppo, si riscontra inoltre una più marcata variabilità in base al tipo di mutazione ed alla presenza di familiarità (92). Essendo la mutazione MAPT associata a patologia tau, e le mutazioni GRN e C9ORF72 a TDP-43, è possibile ipotizzare che rispetto a quest'ultima, la patologia Tau possa manifestarsi più precocemente (91).

La mutazione C9ORF72 presenta una penetranza incompleta, alcuni pazienti sviluppano malattia in giovane età, mentre altri non sviluppano sintomi fino alla nona decade di vita. Inoltre, la penetranza tra casi familiari e sporadici non risulta essere differente (93,94). Per quanto riguarda l'età d'esordio, è stato osservato che i casi di SLA si manifestano ad un'età più precoce rispetto ai casi di FTD, probabilmente perché la fase prodromica della SLA è più breve rispetto a quella della FTD, ed in quest'ultima i primi sintomi sono più subdoli e difficili da identificare, oppure perché vi è un più complesso meccanismo di compenso tra i networks che ritarda l'insorgere dei sintomi (93).

Alcuni studi hanno poi indagato se il numero di ripetizioni dell'esanucleotide influenzasse l'età d'esordio e quindi se vi fosse il cosiddetto fenomeno dell'anticipazione, ma con risultati contrastanti (94,95). La lunghezza dell'espansione patogenica

risulterebbe essere più stabile se ereditata per via materna, piuttosto che per via paterna, suggerendo la presenza di geni modificatori legati al cromosoma X (95). Tuttavia, è stata dimostrata una correlazione sia diretta che inversa tra l'espansione di C9ORF72 e l'età d'esordio dei sintomi (96), e nelle generazioni successive è possibile assistere sia ad un'espansione che ad una contrazione del numero di ripetizioni (95).

Inoltre, anche nei pazienti portatori di mutazione GRN è stata osservata una stessa tendenza all'anticipazione nelle generazioni successive e, essendo questa una mutazione stabile, è possibile attribuire il dato ad un *bias* osservazionale (le generazioni successive ottengono prima una diagnosi grazie alla storia familiare positiva) piuttosto che ad un meccanismo molecolare, riconducendo a ciò anche i dati controversi ottenuti per C9ORF72 (95).

Un dato interessante rilevato nello studio di Costa e collaboratori (96) è che il diverso *background* genetico contribuisce a diminuire l'età d'esordio dei sintomi, indipendentemente dalla lunghezza dell'espansione, suggerendo quindi la presenza di una più complessa architettura genetica e di diversi meccanismi molecolari sottostanti. Infatti, si pensa che anche l'eterogeneità clinica associata alla mutazione C9ORF72 possa essere riconducibile a fattori ambientali e genetici ancora largamente sconosciuti (96,97). Esempi di ciò sono l'ipermetilazione di C9ORF72, scoperto come importante fattore capace di modulare la durata di malattia nei pazienti FTD portatori della mutazione (97), e la co-presenza di mutazioni in C9ORF72 e geni diversi che causerebbero una più precoce età d'esordio (98).

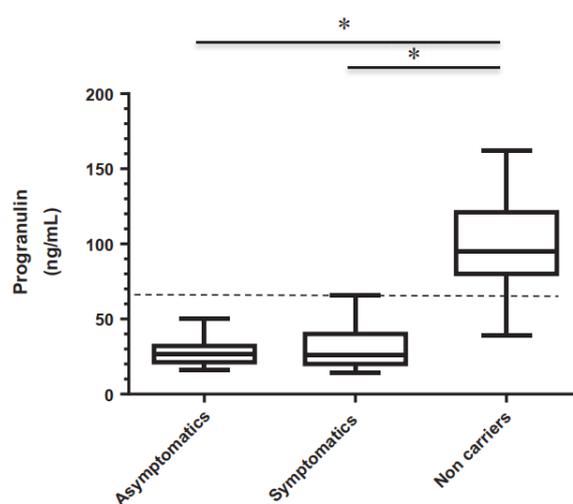
L'età d'esordio dei sintomi nei pazienti portatori di mutazione GRN è molto variabile, anche tra individui appartenenti alla stessa famiglia, con un range che va dai 35 agli 88 anni (94). Recenti studi hanno rilevato che alcuni soggetti portatori di mutazione non sviluppano sintomi fino a tarda età (99), suggerendo una non completa penetranza ed una variabilità di espressione di malattia (100,101). È rilevante notare come l'età media d'esordio e la durata di malattia non sembrano essere significativamente differenti tra soggetti portatori e non portatori della mutazione, anche se alcuni studi dimostrano un esordio più precoce e durata più breve nei soggetti portatori (94,102). Si pensa che ciò possa essere influenzato dai livelli di proteina prodotta dall'allele funzionante (101).

Inoltre, in un recente studio di *Rosas et al.* (103) si associa la variante genica rs5848 in omozigosi di GRN ad una sopravvivenza minore nei pazienti FTD, in quanto causa una riduzione del trascritto e quindi un più basso livello di proteina.

Molte varianti genetiche risultano quindi coinvolte e potrebbero agire in sinergia modulando diversi aspetti della FTD, tra cui l'età d'esordio, la progressione, la sopravvivenza e potrebbero essere associate anche al fenotipo clinico.

Recenti studi hanno dimostrato che i pazienti portatori di mutazione GRN presentano livelli molto bassi di progranulina nel plasma, rispetto ai pazienti con FTD sporadica (**Figura 12**) (104,105). Perciò il dosaggio della proteina si propone come valido biomarcatore, in alternativa al sequenziamento genico, molto più costoso e lungo come procedimento, per prevedere la presenza di mutazione anche in soggetti asintomatici. I livelli di progranulina risulterebbero essere infatti significativamente diminuiti anche molti anni prima l'esordio della malattia, e questo risultato presenta dunque profonde implicazioni qualora si trovassero terapie mirate per i portatori di mutazione di GRN (104).

In questo senso, si è cercata anche una correlazione con l'età d'esordio dei sintomi, con il fenotipo clinico o il decorso della malattia, non ottenendo risultati definitivi (104,105), in quanto i livelli plasmatici della proteina si manterrebbero stabili nel tempo e simili tra le forme cliniche di FTD associate a GRN e, curiosamente, sembrerebbero essere invece influenzati dal genere, essendo più bassi nei maschi rispetto alle femmine (105).



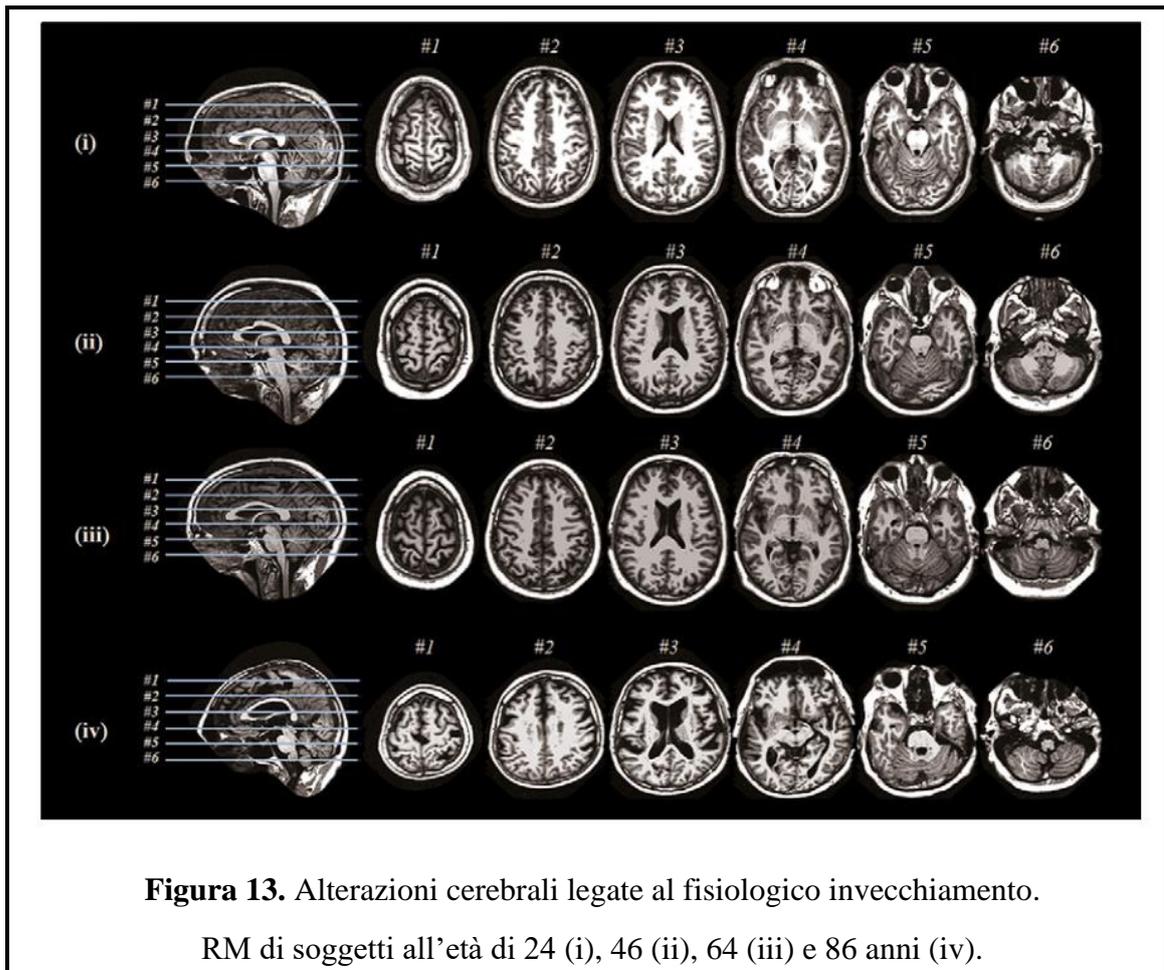
**Figura 12.** Livelli plasmatici di progranulina in soggetti portatori asintomatici, portatori sintomatici e non portatori di mutazione GRN.

### 3.3 Studi di neuroimmagini

Delineare i cambiamenti cerebrali associati al normale invecchiamento ha permesso di acquisire nuove conoscenze riguardo le patologie età-correlate (106). Il fisiologico invecchiamento presenta infatti una forte correlazione con le patologie neurodegenerative, tanto che si è iniziato a considerarle come parte di un *continuum*, per cui una patologica neurodegenerazione potrebbe venire reinterpretata come espressione di processi accelerati di invecchiamento (107).

È ormai noto come l'invecchiamento cerebrale sia associato a cambiamenti cognitivi e comportamentali (106) risultanti da alterazioni regione-specifiche della morfologia dendritica e della connettività cellulare, fenomeni connessi a fattori genetici e non che interferiscono con la plasticità neurale e alterano la dinamica dei networks (108).

Con l'avanzare dell'età si assiste ad una riduzione globale della sostanza grigia e della sostanza bianca e a un aumento di volume del liquido cerebrospinale (**Figura 13**) (106,109–111). La perdita di volume cerebrale inizia molto presto, a circa 30 anni (con una perdita annua del 0.2% di volume), ma subisce un'accelerazione dopo i 60-70 anni perdendo lo 0.5% di volume per anno e quindi 5% per decade (107,112). All'avanzare dell'atrofia segue anche una significativa dilatazione dei ventricoli e dei solchi corticali (110,113).



**Figura 13.** Alterazioni cerebrali legate al fisiologico invecchiamento.

RM di soggetti all'età di 24 (i), 46 (ii), 64 (iii) e 86 anni (iv).

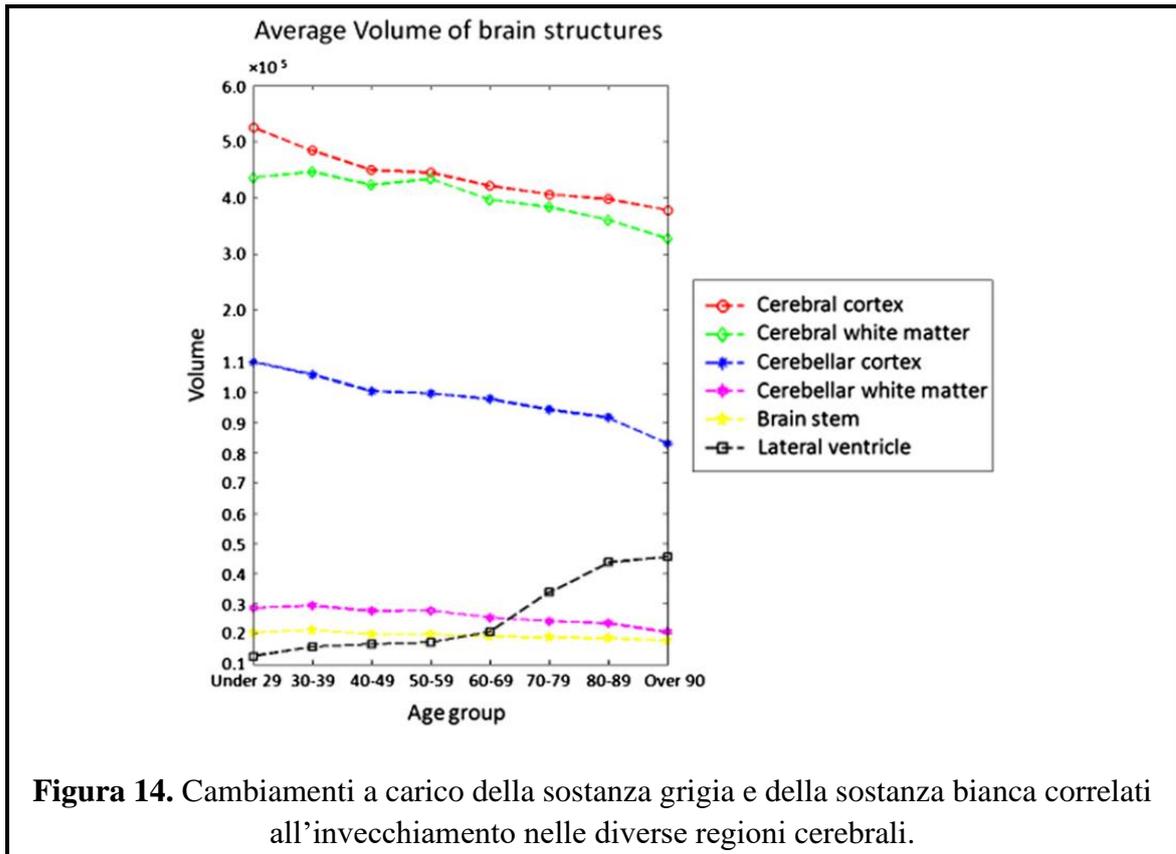
A differenza delle patologie neurodegenerative, l'atrofia correlata all'invecchiamento è maggiormente generalizzata e simmetrica (107), anche se è stato dimostrato non essere uniforme tra le varie fasce d'età e tra le diverse regioni cerebrali (**Figura 14**) (106,109,110).

Le aree maggiormente interessate dai processi di fisiologico invecchiamento sono i lobi frontali e temporali, soprattutto la corteccia prefrontale, l'ippocampo e le corteccie associative, mentre le corteccie sensoriali primarie (ad esempio la corteccia visiva) tendono a mantenere un volume stabile nel tempo (106,108,109,114). Tale fenomeno risulta essere associato a un declino delle funzioni cognitive, quali principalmente la memoria di lavoro, le funzioni esecutive e la memoria episodica (106,114).

Sowell e collaboratori (115) hanno dimostrato come la densità della sostanza grigia si modifichi con l'età seguendo una traiettoria non lineare, sottolineando come le varie aree cerebrali maturino e invecchino in tempi diversi.

Le cortecce visive, uditive e limbiche che mielinizzano precocemente, mostrano un pattern di invecchiamento più lineare rispetto alle cortecce frontali o temporali posteriori, le quali presentano invece un processo di maturazione più tardivo per poi subire un più rapido declino.

Anche il volume della sostanza bianca è stato dimostrato diminuire in modo non lineare, raggiungendo un picco di crescita nel range tra i 40 e i 60 anni d'età seguito poi da un rapido declino (116,117).



È inoltre nota la presenza di differenze nella struttura cerebrale tra i due sessi, ad esempio nel sesso femminile si ha un maggiore spessore corticale a livello delle cortecce associative dei lobi temporali e parietali dell'emisfero destro, rispetto al sesso maschile (118).

Di conseguenza, si è molto indagato se vi fossero anche differenze nell'invecchiamento cerebrale tra i due sessi ed alcuni studi hanno riportato una più rapida perdita di volume cerebrale negli uomini rispetto alle donne, anche se altri studi più recenti non hanno dimostrato alcuna differenza (109,116,117).

Ulteriori cambiamenti riscontrati nell'invecchiamento cerebrale riguardano la forma dei solchi corticali, che diventano più piatti e meno curvilinei, e dei giri, che appaiono quindi più marcati con l'avanzare dell'età (119). Lo spessore corticale diminuisce nel tempo e ciò si pensa possa essere dovuto allo stiramento corticale che avviene in seguito ai cambiamenti dei solchi e dei giri, tuttavia viene più comunemente considerato come un indicatore di perdita della sostanza grigia in quanto si riscontra una concomitante diminuzione del volume corticale seguito da cambiamenti di forma (120,121). È stato inoltre dimostrato che altri fattori, oltre all'atrofia della sostanza grigia, influenzano questi cambiamenti tra cui la diminuzione della sostanza bianca e la riduzione del volume delle strutture sottocorticali (120,122).

I solchi corticali maggiormente interessati dal processo d'invecchiamento cerebrale sono il solco centrale, la scissura di Silvio e i solchi frontale superiore e inferiore (110,123). Nello studio longitudinale di *Kochunov et al.* (124) si è riscontrato un più rapido allargamento del solco frontale superiore e di altri solchi presenti in aree corticali multimodali di associazione, quali intraparietale, postcentrale e cingolato, mentre i solchi situati in regioni corticali unimodali, sensitive e motorie, risultavano relativamente preservati nel tempo.

Tra le strutture sottocorticali, l'ippocampo è stato ampiamente studiato per la sua implicazione in diversi processi cognitivi, specialmente la memoria episodica, e per un suo frequente coinvolgimento in diverse patologie neurologiche e psichiatriche (125). È noto che, in soggetti sani, l'ippocampo continua a crescere di volume fino all'età di 30-40 anni per poi perdere volume con l'avanzare dell'età (126). Il tasso di atrofia risulta maggiore nell'ippocampo di sinistra, rispetto a quello di destra, presentando quindi un pattern asimmetrico che si riscontra maggiormente negli uomini rispetto alle donne (127).

In letteratura, i precedenti studi di neuroimmagini hanno sempre considerato l'ippocampo come una struttura unitaria, mentre studi più recenti ne hanno riconosciuto una struttura maggiormente eterogenea, divisibile in diverse regioni, con distinte funzioni e vulnerabilità all'invecchiamento e processi patologici (128). Alcuni studi individuano il *subiculum* e CA1 come le regioni ippocampali più influenzate dall'invecchiamento (129,130). In aggiunta, i risultati del lavoro di De Flores e collaboratori (125) evidenziano come i soggetti sani inizino a perdere volume a livello del *subiculum* già dai 20 anni d'età con una traiettoria lineare, mentre la perdita di volume a livello di CA1 partirebbe dalla quinta decade di vita e procederebbe in modo non lineare; non sono stati invece

rilevati cambiamenti in altre regioni ippocampali. Tuttavia, altri studi hanno rilevato una perdita di volume ippocampale anche nelle regioni CA3/DG (131) o CA4/DG (132).

I risultati contrastanti potrebbero essere dovuti alle diverse metodiche di acquisizione delle immagini RM e al campione ristretto di soggetti analizzati in alcuni studi (133).

Diversi lavori, infine, hanno riportato una significativa riduzione della sostanza grigia e bianca del cervelletto (114,126,134,135) a partire dai 40 anni d'età (126). Si ipotizza che la perdita di volume cerebellare avvenga in conseguenza della perdita di volume delle cortece frontali, parietali e temporali di associazione, mostrando essa importanti connessioni con queste ultime. Infatti, è stata di recente attribuita al cervelletto non solo una funzione di controllo sensorimotorio, ma anche una partecipazione in alcune importanti funzioni cognitive, quali ad esempio quelle esecutive e attentive (114).

È inoltre importante sottolineare come gli aspetti dell'invecchiamento cerebrale vengano influenzati da diversi fattori, quali ad esempio il sesso (116) il *background* genetico (112), ma anche fattori di rischio cardiovascolari come l'ipertensione (109,111,117) e fattori associati alla sindrome metabolica come l'aumento dell'emoglobina glicata, aspetti che causano un più alto tasso di perdita di volume cerebrale (109,136). Al contrario, un maggior numero di anni di scolarità sembrerebbe ritardare il processo di riduzione volumetrica, dato spiegato dal fenomeno della riserva cognitiva (129,137).

Durante tutta la vita si assiste quindi a progressivi cambiamenti a carico dell'encefalo, dovuti alla sua plasticità, ed indagare i meccanismi sottostanti è di fondamentale importanza sia per comprendere quelli riferibili ad un fisiologico invecchiamento, che per comprendere quelli ascrivibili ad un patologico invecchiamento che potrebbe sfociare in disturbi di tipo neurodegenerativo (112).

# **Capitolo 4 – Processi fisiologici e patologici di neurodegenerazione nella demenza frontotemporale: correlati clinici e neuroradiologici**

## **4.1 Obiettivi**

Come ampiamente illustrato nei capitoli precedenti, la FTD rappresenta un eterogeneo spettro patologico di tipo neurodegenerativo e, come tale, la sua incidenza aumenta nei soggetti più anziani (4,5).

Nonostante ciò, l'età media o mediana d'esordio dei sintomi risulta essere moderatamente variabile nella FTD (74) e tale eterogeneità sembrerebbe essere influenzata primariamente da fattori genetici (75).

Occorre inoltre sottolineare come la relazione tra età più avanzata all'esordio dei sintomi e caratteristiche prognostiche sfavorevoli sia ancora dibattuta nei casi FTD, con risultati contrastanti riportati in letteratura (75–77).

Nonostante queste considerazioni, i meccanismi neurobiologici che contribuiscono a modulare la relazione tra età all'esordio dei sintomi e caratteristiche cliniche della FTD sono ancora largamente sconosciuti.

Come illustrato nel capitolo precedente, infatti, gli studi di neuroimmagini attualmente disponibili hanno valutato principalmente gli effetti dell'invecchiamento cerebrale in soggetti sani, tralasciando invece il suo ruolo in pazienti affetti da patologie neurodegenerative come la FTD.

L'obiettivo primario del presente studio retrospettivo era dunque quello di investigare, mediante analisi di RM strutturale, i possibili effetti di una maggiore età all'esordio dei sintomi sul quadro di degenerazione corticale nella FTD. L'obiettivo secondario era poi quello di valutare se una maggiore entità o estensione del danno neuroanatomico legato all'invecchiamento potesse contribuire a spiegare le caratteristiche cliniche, in particolare quelle a valore prognostico, osservate nei pazienti.

## 4.2 Metodi

### 4.2.1 Partecipanti

Nel periodo di tempo compreso tra Dicembre 2021 e Marzo 2022, sono stati ricercati presso l'Unità Operativa di Neurologia dell'Ospedale San Martino di Genova tutti i casi con diagnosi clinica di FTD (in accordo con i criteri di Rascovsky rivisti (6)) che avessero eseguito esame di RM encefalo.

Da questo ampio *dataset*, il presente studio retrospettivo ha poi selezionato tutti i pazienti che rispettassero i seguenti criteri di inclusione:

- 1) Caratterizzazione clinica completa che includesse data d'esordio dei sintomi, data della diagnosi, età e sintomi all'esordio.
- 2) Esame di RM comprendente sequenze 3D pesate in T1.
- 3) Valutazione clinica completa eseguita nella stessa data dell'esame RM, o entro un intervallo di tempo massimo di 6 mesi. Tali valutazioni includevano:
  - a) il *Mini Mental State Examination* ("MMSE").
  - b) la stima del tasso di progressione clinica (calcolato con la formula (30-punteggio MMSE al momento della valutazione) / durata della malattia).

Un campione di controlli sani, abbinati per caratteristiche demografiche ai pazienti FTD, sono stati successivamente selezionati dal nostro *dataset* di controlli. I criteri di inclusione per i controlli erano i seguenti:

- (1) assenza di qualsiasi disturbo psichiatrico e/o neurologico (accertato mediante colloquio clinico, e valutazione neurologica).
- (2) assenza in anamnesi di eventi cerebrovascolari.
- (3) esame di RM comprendente sequenze 3D pesate in T1.
- (4) assenza di infarti territoriali e/o significative lesioni dovute ad ischemia cronica dei piccoli vasi (punteggio alla scala di Fazekas > 1) (138).

Queste procedure di selezione hanno portato alla formazione del campione finale del presente studio retrospettivo: 25 pazienti FTD e 15 controlli sani (**Tabella 2**).

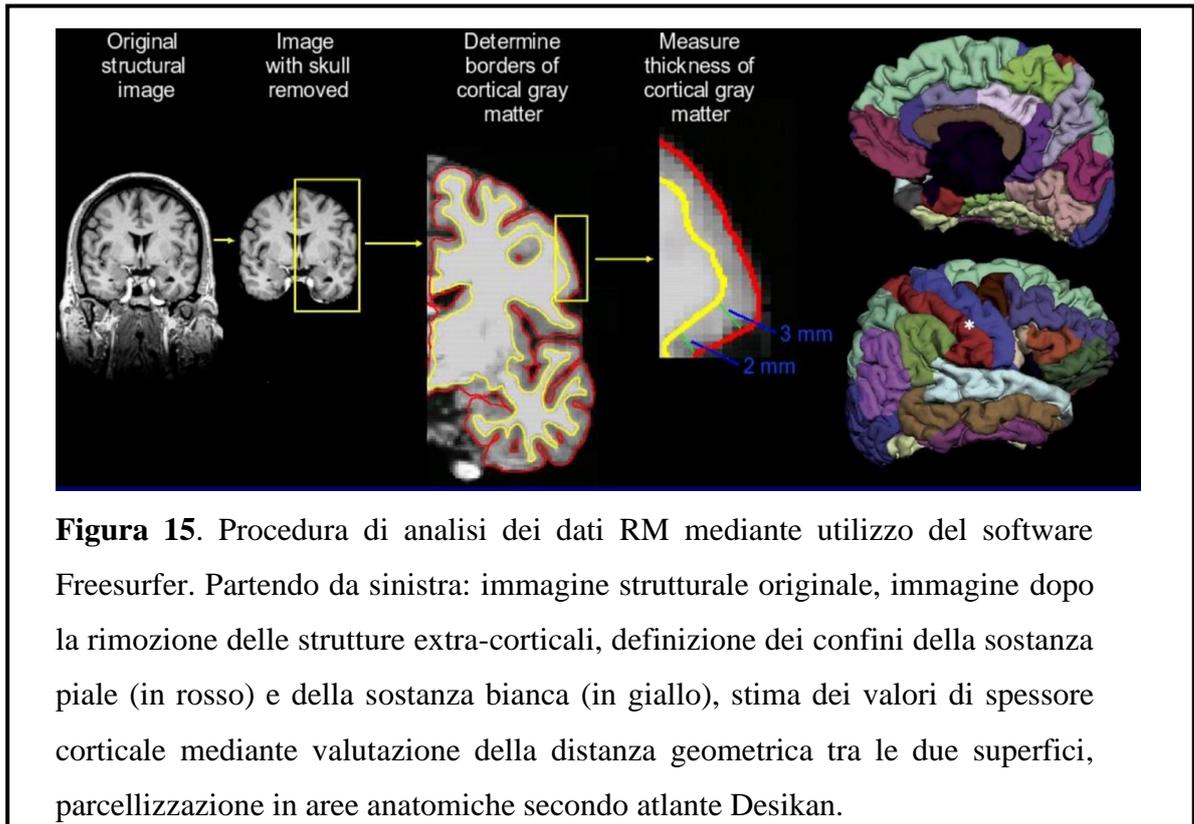
#### ***4.2.2 Acquisizione ed analisi dei dati RM***

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un protocollo di RM encefalo standard, che includeva una scansione volumetrica standardizzata pesata in T1, acquisita su un magnete a 1.5 T (SIGNA; General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA).

La sequenza volumetrica ottenuta era una *three-dimensional spoiled gradient recalled* (“3D SPGR”) con i seguenti parametri d’acquisizione: tempo di ripetizione (*repetition time* - “TR”) 28 ms, tempo di echo (*echo time* - “TE”) 6 ms, angolo di deflessione (*flip angle*) 30°, campo di vista (*field of view* -“FOV”) 256 x 256 mm, matrice di 256 x 256, e spessore della fetta 1.3 mm. Tutte le immagini acquisite sono state riviste da un neuroradiologo esperto per escludere la presenza di reperti patologici indipendenti dalla patologia FTD.

La ricostruzione corticale e la stima dello spessore corticale sono state eseguite sulle immagini 3D SPGR, utilizzando il software di analisi FreeSurfer, versione 6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) (139) (**Figura 15**). Dopo la registrazione sull’atlante stereotassico (spazio di Talairach) e la normalizzazione dell’intensità, il processo ha incluso un passaggio di *skull stripping* automatico, che rimuove le strutture extra-cerebrali, il cervelletto e il tronco encefalico, utilizzando un metodo ibrido che combina algoritmi *watershed* e modelli di superficie deformabile. Le immagini sono state quindi accuratamente controllate per possibili errori nella fase di *skull stripping*. Dopo questo passaggio, le immagini sono state segmentate in sostanza grigia, sostanza bianca e liquido cerebrospinale; gli emisferi cerebrali sono stati separati; e le strutture sottocorticali sono state separate dalle componenti corticali. Il confine tra sostanza bianca e sostanza grigia è stato tassellato e la superficie è stata deformata seguendo i gradienti di intensità per posizionare in modo ottimale il confine tra la sostanza bianca e grigia, e tra sostanza grigia e liquido cerebrospinale, ottenendo così la superficie della sostanza bianca e quella piaie (140).

I risultati di questa procedura di segmentazione sono stati ispezionati visivamente e, successivamente, sono stati eseguiti il “gonfiamento” della superficie e la registrazione su un atlante sferico (140). Infine, lo spessore corticale è stato stimato come la distanza geometrica tra il confine della sostanza bianca e la superficie piaie.



#### 4.2.3 Analisi statistiche

Tutti i dati sono stati analizzati utilizzando il software di analisi CRAN R versione 3.4.1. L'assunzione di normalità della distribuzione dei valori è stata verificata mediante il test di *Shapiro-Wilk*. Per confrontare le caratteristiche demografiche tra i gruppi di pazienti e i controlli sono stati applicati il test T di Student e il chi quadrato, a seconda della natura numerica o categoriale delle variabili di confronto. I risultati sono stati considerati come statisticamente significativi quando il valore p era inferiore alla soglia di 0.05 ( $p < 0.05$ ). Utilizzando modelli lineari generalizzati implementati in FreeSurfer, è stata operata un'analisi *vertex-by-vertex* per: a) valutare le differenze di spessore corticale tra pazienti FTD e controlli, e b) valutare la relazione tra una maggiore età all'insorgenza dei sintomi e l'assottigliamento corticale nei pazienti FTD.

I valori medi dello spessore corticale delle regioni identificate nella precedente analisi sono stati quindi inseriti in modelli di regressione lineare per testare il loro ruolo come predittori significativi di marcatori clinici di prognosi sfavorevole, ovvero: maggiore grado di compromissione cognitiva generale (minore punteggio alla scala MMSE) e tasso di progressione clinica.

Tutti i risultati delle analisi di RM sono stati corretti per confronti multipli utilizzando il metodo *Monte Carlo* implementato in FreeSurfer e le analisi di regressione sono state ulteriormente corrette per la durata di malattia al momento dell'esame RM.

## **4.3 Risultati**

### ***4.3.1 Caratteristiche demografiche e cliniche***

Tra i pazienti FTD (N=25 di cui 10 femmine e 15 maschi), l'età media al momento della valutazione e della RM era di 72.96 anni (Dev. st=5.04). L'età media all'insorgenza dei sintomi era di 70.72 anni (Dev. St=5.10) e la durata media di malattia era di 25.12 mesi (Dev. st=20.86). Il punteggio medio alla scala MMSE era di 26.00 (Dev. st=3.08) ed il tasso di progressione clinica al momento della valutazione e della RM era di 0.22 (Dev. st=0.16). Una ridotta percentuale di pazienti (N=3, 12.00%) era deceduta al momento della valutazione retrospettiva dei dati, e la sopravvivenza media era di 78.98 mesi (Dev. st=38.00) (**Tabella 2**).

**Tabella 2.** Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti FTD e dei controlli sani.

	<b>Controlli</b>	<b>FTD</b>
Numero	15	25
Età al momento della RM (anni)	69.40 (6.75)	72.96 (5.04)
Genere (f/m)	10/5	10/15
Età all'esordio dei sintomi (anni)	-	70.72 (5.10)
Durata di malattia (mesi)	-	25.12 (20.86)
MMSE [0-30]	-	26.00 (3.08)
Tasso di progressione clinica	-	0.22 (0.16)
Decesso (sì/no)	-	3/22
Sopravvivenza (mesi)	-	78.98 (38.00)

I valori rappresentano le medie (deviazioni standard), e le frequenze assolute.

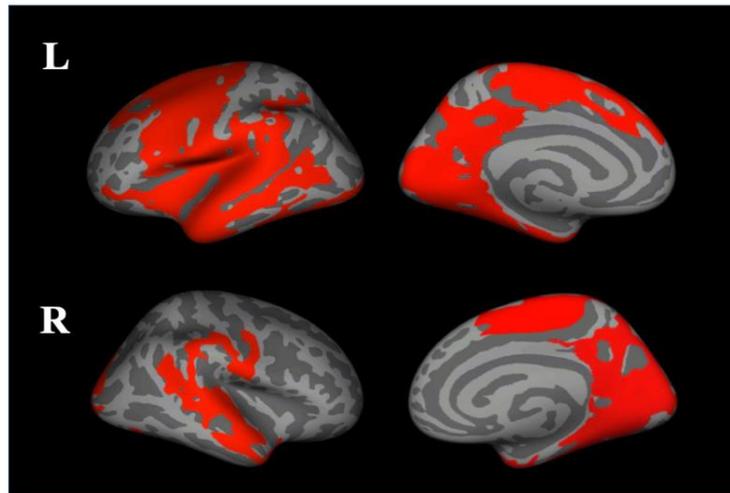
*f*: femmine; *FTD*: demenza frontotemporale; *m*: maschi; *MMSE*: Mini Mental State Examination; *RM*: risonanza magnetica.

### ***4.3.2 Risultati clinici e di RM***

#### *Confronto dello spessore corticale tra pazienti e controlli*

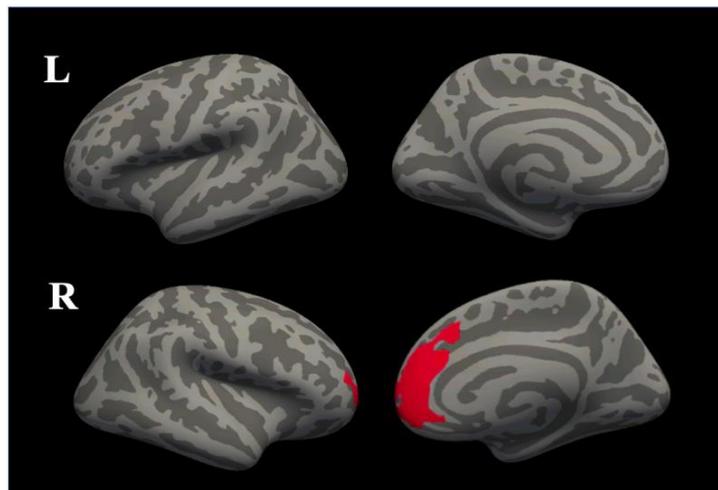
Rispetto ai controlli, i pazienti FTD mostravano un quadro di atrofia corticale che comprendeva principalmente le regioni frontotemporali bilateralmente ( $p < 0.05$ ) (**Figura 16**).

Sono stati osservati dei picchi di atrofia corticale bilaterale anche nelle regioni parietali ed occipitali ( $p < 0.05$ ) (**Figura 16**).



**Figura 16.** Mappe RM ricostruite tridimensionalmente che mostrano le regioni di significativa atrofia corticale negli emisferi di sinistra (prima riga) e di destra (seconda riga) nei pazienti FTD rispetto ai controlli sani (Monte Carlo,  $p < 0.05$ ).

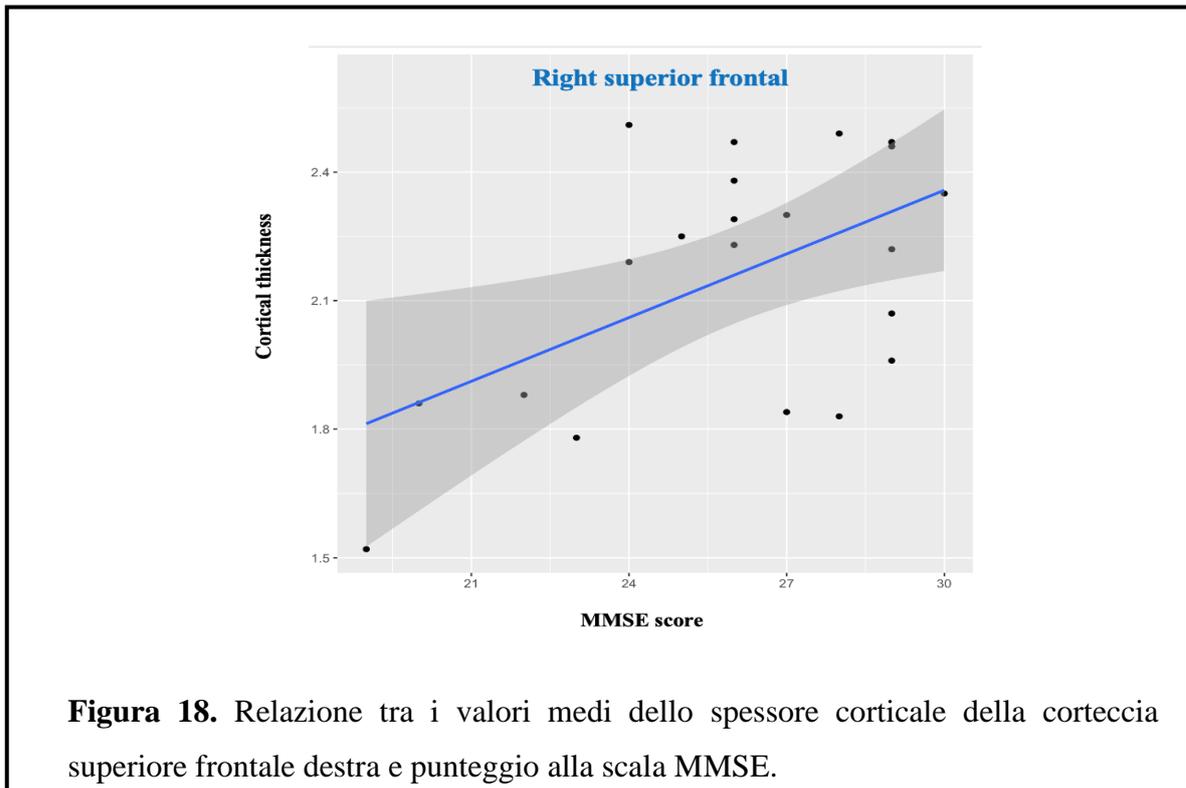
*Assottigliamento corticale legato ad una maggiore età all'esordio dei sintomi nei pazienti*  
 Nei pazienti FTD una maggiore età all'esordio dei sintomi era selettivamente associata ad assottigliamento corticale della regione superiore frontale di destra ( $p < 0.05$ ) (**Figura 17**).



**Figura 17.** Mappe RM ricostruite tridimensionalmente che mostrano le regioni con significativo assottigliamento corticale correlato all'età avanzata all'esordio dei sintomi negli emisferi di sinistra (prima riga) e di destra (seconda riga) nei pazienti FTD (Monte Carlo,  $p < 0.05$ )

### *Relazione tra l'assottigliamento corticale legato all'età e le variabili cliniche*

Nei pazienti FTD i valori medi di spessore corticale della corteccia superiore frontale destra erano predittori significativi di un maggior grado di compromissione cognitiva (minor punteggio MMSE) al momento della valutazione e della RM (coeff=5.75, valore  $t=2.75$ ,  $p=0.01$ ) (**Figura 18**), mentre non sono state osservate associazioni significative con il tasso di progressione clinica.



**Figura 18.** Relazione tra i valori medi dello spessore corticale della corteccia superiore frontale destra e punteggio alla scala MMSE.

## **4.4 Discussione**

Sulla base dei dati attualmente disponibili in letteratura è possibile affermare che questo sia il primo studio ad aver indagato i correlati neuroradiologici e clinici dell'invecchiamento cerebrale nella FTD.

I risultati ottenuti hanno confermato l'ipotesi iniziale che l'invecchiamento cerebrale contribuisca a determinare una maggiore estensione del quadro atrofico nella FTD e, in linea con le nostre aspettative, hanno inoltre rivelato come questo fenomeno sia associato alla presenza di caratteristiche cliniche e prognostiche altamente sfavorevoli.

Rispetto ai controlli, l'atrofia corticale nei pazienti FTD comprendeva principalmente le regioni frontotemporali, con un quadro bilaterale diffuso, in accordo con i risultati RM tipici della malattia (20–22).

Inoltre, ulteriori picchi atrofici sono stati rilevati nelle regioni parietali e occipitali bilateralmente, confermando come la patologia corticale nella FTD sia caratterizzata da un notevole grado di eterogeneità individuale (24).

Il marcato grado di atrofia delle regioni occipitali potrebbe essere anche legato alla lunga durata di malattia dei casi FTD, la quale, in linea con i recenti studi neuropatologici, comporterebbe una progressiva propagazione del danno neuronale in senso antero-posteriore (19).

Per ciò che concerne le analisi di regressione con l'età all'esordio dei sintomi esse hanno rivelato un quadro focale di assottigliamento corticale frontale nei casi FTD.

È stato ipotizzato come l'insorgenza di patologie afferenti al *continuum* FTD sia determinata dal progressivo danno di specifiche regioni del sistema nervoso centrale. Anche se questo danno potrebbe rimanere subclinico per diversi decenni, è possibile argomentare che esso renda le persone colpite particolarmente vulnerabili alle conseguenze della perdita neuronale legata all'età (141). La degenerazione neuronale è infatti un processo graduale, ed è plausibile ipotizzare che essa prenda origine da un substrato neuroanatomico particolarmente vulnerabile per poi propagarsi.

In linea con questa osservazione, il nostro dato circa un maggior grado di danno frontale associato all'età avanzata nei casi FTD suggerisce come la precedentemente riportata atrofia frontotemporale legata all'invecchiamento nei soggetti sani (142) potrebbe fornire un substrato particolarmente vulnerabile per una propagazione più rapida e severa di malattia nei pazienti FTD maggiormente anziani.

In accordo con tale ipotesi, nei pazienti FTD l'assottigliamento frontale legato all'età era un predittore significativo di un più severo grado di compromissione cognitiva, fornendo dunque una spiegazione dei meccanismi neurobiologici che contribuiscono alla prognosi peggiore frequentemente osservata nei casi FTD più anziani.

È stato precedentemente riportato come l'atrofia corticale legata all'invecchiamento nei soggetti sani si manifesti più frequentemente nei lobi frontali (106,108,109,114), e non è dunque un dato sorprendente l'interessamento corticale di queste regioni nei pazienti FTD. Inoltre, il dato ottenuto è in accordo con la ben nota relazione tra maggiore severità del danno frontale e presenza di più gravi disturbi cognitivo/comportamentali nelle patologie neurodegenerative in generale e nella FTD in particolare (143).

Il maggior grado di assottigliamento corticale frontale che abbiamo osservato nei pazienti FTD e la sua relazione con caratteristiche cliniche particolarmente sfavorevoli potrebbero anche suggerire uno stato patologico più avanzato nei pazienti in cui la malattia è esordita

tardivamente, in accordo con i recenti studi longitudinali che riportano un progressivo coinvolgimento delle regioni frontotemporali in corso di malattia (25).

D'altro canto, integrando la durata di malattia come covariata nei modelli statistici, siamo stati in grado di escludere un possibile effetto della maggiore durata dei sintomi sul quadro di atrofia frontotemporale osservato nei pazienti FTD.

I nostri risultati, dunque, puntano invece verso l'ipotesi di un maggior carico di danno corticale subclinico nei pazienti FTD con età più avanzata all'esordio di malattia.

I fattori responsabili di questo danno subclinico sono ancora sconosciuti, anche se l'eterogeneità interindividuale potrebbe contribuire a fornire una spiegazione della diversa suscettibilità neuroanatomica regionale ai meccanismi di invecchiamento, un fenomeno definito come "*delta aging*" (144).

Questo studio esplorativo non è privo di limitazioni.

Il primo limite riguarda la numerosità, relativamente limitata, del campione di pazienti FTD studiato.

I pazienti sono stati infatti selezionati sulla base della disponibilità di sequenze pesate in T1 omogenee, di complete caratterizzazioni fenotipiche, e di valutazioni cliniche entro un massimo di 30 giorni dalla data dell'esame di RM.

Il secondo limite riguarda l'assenza di una dettagliata caratterizzazione genetica dei casi inclusi.

Nonostante queste limitazioni, il nostro lavoro fornisce un contributo preliminare per elucidare i meccanismi neurobiologici che mediano la relazione tra l'età avanzata all'insorgenza dei sintomi e la presenza di caratteristiche prognostiche sfavorevoli nella FTD.

## Conclusioni

In conclusione, sulla base degli studi attualmente disponibili in letteratura è possibile affermare che il nostro lavoro sia stato il primo ad esplorare i correlati neuroradiologici e clinici dell'invecchiamento cerebrale nella FTD.

I risultati ottenuti hanno evidenziato la presenza di significativi cambiamenti cerebrali strutturali legati all'età. L'invecchiamento cerebrale sembrerebbe infatti modulare significativamente sia il grado che l'estensione del danno atrofico in questa eterogenea patologia.

Inoltre, i dati ottenuti hanno permesso di mostrare come l'accelerazione del processo atrofico dovuto all'età sia in grado di influenzare considerevolmente le manifestazioni cliniche e la prognosi in questa malattia, elucidando dunque i meccanismi neurobiologici che sottendono un declino clinico più rapido nei pazienti con età più avanzata all'esordio dei sintomi.

Molti aspetti di questa patologia sono ancora sconosciuti e saranno necessari studi futuri in campioni più ampi e maggiormente fenotipizzati per confermare ulteriormente i nostri risultati.

Un importante aspetto da approfondire sarà in particolare il ruolo dei fattori genetici e ambientali nell'influenzare l'insorgenza delle manifestazioni cliniche della malattia.

Dal punto di vista delle neuroimmagini, inoltre, sarà utile utilizzare anche metodiche di RM microstrutturali e funzionali al fine di investigare una possibile associazione tra invecchiamento cerebrale ed ulteriori meccanismi patologici a carico del sistema nervoso centrale.

In conclusione, il nostro studio ha fornito un contributo preliminare per l'identificazione dei meccanismi neurobiologici che sottendono un declino funzionale più rapido nei pazienti con età avanzata all'esordio dei sintomi, confermando il potenziale delle metodiche di neuroimmagini come valido marcatore di patologia e potente strumento prognostico nella FTD.

## Bibliografia

1. da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM. Dementia in motor neuron disease: Reviewing the role of MRI in diagnosis. *Dement Neuropsychol.* dicembre 2015;9(4):369–79.
2. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin.* maggio 2017;35(2):339–74.
3. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology.* 11 giugno 2002;58(11):1615–21.
4. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry.* aprile 2013;25(2):130–7.
5. Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JI, Pearson D, Smith EE, et al. The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* aprile 2016;43(S1):S96–109.
6. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* settembre 2011;134(9):2456–77.
7. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 15 marzo 2011;76(11):1006–14.
8. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* dicembre 1998;51(6):1546–54.
9. Rascovsky K, Salmon DP, Lipton AM, Leverenz JB, DeCarli C, Jagust WJ, et al. Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology.* 9 agosto 2005;65(3):397–403.
10. Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* febbraio 2002;180:140–3.
11. Dickerson BC, curatore. Hodges' frontotemporal dementia. Second edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. 280 pag. (Cambridge medicine).

12. Botha H, Josephs KA. Primary Progressive Aphasias and Apraxia of Speech. *Contin Minneap Minn*. febbraio 2019;25(1):101–27.
13. Boutoleau-Bretonnière C, Vercelletto M, Volteau C, Renou P, Lamy E. Zarit Burden Inventory and Activities of Daily Living in the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(3):272–7.
14. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Frontotemporal Dementia: Paroxetine as a Possible Treatment of Behavior Symptoms. *Eur Neurol*. 2003;49(1):13–9.
15. Cruts M, Gijssels I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*. agosto 2006;442(7105):920–4.
16. Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C. Frontotemporal Lobar Degeneration: Current Concepts in the Light of Recent Advances. *Brain Pathol*. gennaio 2007;17(1):104–14.
17. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol (Berl)*. gennaio 2010;119(1):1–4.
18. Sinsky J, Pichlerova K, Hanes J. Tau Protein Interaction Partners and Their Roles in Alzheimer’s Disease and Other Tauopathies. *Int J Mol Sci*. 26 agosto 2021;22(17):9207.
19. Brettschneider J, Del Tredici K, Irwin DJ, Grossman M, Robinson JL, Toledo JB, et al. Sequential distribution of pTDP-43 pathology in behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD). *Acta Neuropathol (Berl)*. marzo 2014;127(3):423–39.
20. Gordon E, Rohrer JD, Fox NC. Advances in neuroimaging in frontotemporal dementia. *J Neurochem*. agosto 2016;138:193–210.
21. Pan PL, Song W, Yang J, Huang R, Chen K, Gong QY, et al. Gray Matter Atrophy in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2–3):141–8.

22. Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, Yves von Cramon D. Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations—A meta-analysis involving 267 subjects. *NeuroImage*. luglio 2007;36(3):497–510.
23. Schroeter ML, Laird AR, Chwiesko C, Deuschl C, Schneider E, Bzdok D, et al. Conceptualizing neuropsychiatric diseases with multimodal data-driven meta-analyses – The case of behavioral variant frontotemporal dementia. *Cortex*. agosto 2014;57:22–37.
24. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Ivnik RJ, Vemuri P, Gunter JL, et al. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. *Brain*. 1 novembre 2009;132(11):2932–46.
25. Bejanin A, Tammewar G, Marx G, Cobigo Y, Iaccarino L, Kornak J, et al. Longitudinal structural and metabolic changes in frontotemporal dementia. *Neurology*. 14 luglio 2020;95(2):e140–54.
26. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. marzo 2004;55(3):335–46.
27. Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, Wieneke C, Weintraub S, Mesulam MM. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*. 24 maggio 2011;76(21):1804–10.
28. Brambati SM, Rankin KP, Narvid J, Seeley WW, Dean D, Rosen HJ, et al. Atrophy progression in semantic dementia with asymmetric temporal involvement: A tensor-based morphometry study. *Neurobiol Aging*. gennaio 2009;30(1):103–11.
29. Chan D, Anderson V, Pijnenburg Y, Whitwell J, Barnes J, Schill R, et al. The clinical profile of right temporal lobe atrophy. *Brain*. 1 maggio 2009;132(5):1287–98.
30. Whitwell JL, Boeve BF, Weigand SD, Senjem ML, Gunter JL, Baker MC, et al. Brain atrophy over time in genetic and sporadic frontotemporal dementia: a study of 198 serial magnetic resonance images. *Eur J Neurol*. maggio 2015;22(5):745–52.
31. Rohrer JD, Ridgway GR, Modat M, Ourselin S, Mead S, Fox NC, et al. Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. *NeuroImage*. novembre 2010;53(3):1070–6.

32. Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, Senjem ML, Gunter JL, DeJesus-Hernandez M, et al. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain*. 1 marzo 2012;135(3):794–806.
33. Whitwell JL, Weigand SD, Gunter JL, Boeve BF, Rademakers R, Baker M, et al. Trajectories of brain and hippocampal atrophy in FTD with mutations in MAPT or GRN. *Neurology*. 26 luglio 2011;77(4):393–8.
34. Mahoney CJ, Downey LE, Ridgway GR, Beck J, Clegg S, Blair M, et al. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological profiles of frontotemporal dementia with C9ORF72 expansions. *Alzheimers Res Ther*. 2012;4(5):41.
35. Sha SJ, Takada LT, Rankin KP, Yokoyama JS, Rutherford NJ, Fong JC, et al. Frontotemporal dementia due to C9ORF72 mutations: Clinical and imaging features. *Neurology*. 4 settembre 2012;79(10):1002–11.
36. Rohrer JD, Geser F, Zhou J, Gennatas ED, Sidhu M, Trojanowski JQ, et al. TDP-43 subtypes are associated with distinct atrophy patterns in frontotemporal dementia. *Neurology*. 14 dicembre 2010;75(24):2204–11.
37. Whitwell JL, Jack CR, Parisi JE, Senjem ML, Knopman DS, Boeve BF, et al. Does TDP-43 type confer a distinct pattern of atrophy in frontotemporal lobar degeneration? *Neurology*. 14 dicembre 2010;75(24):2212–20.
38. Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, Warren JE, Mead S, Isaacs AM, et al. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*. 1 settembre 2011;134(9):2565–81.
39. Stojkovic T, Hammouda EH, Richard P, López de Munain A, Ruiz-Martinez J, Camaño Gonzalez P, et al. Clinical outcome in 19 French and Spanish patients with valosin-containing protein myopathy associated with Paget’s disease of bone and frontotemporal dementia. *Neuromuscul Disord*. maggio 2009;19(5):316–23.
40. Surampalli A, Gold BT, Smith C, Castellani RJ, Khare M, Yu H, et al. A case report comparing clinical, imaging and neuropsychological assessment findings in twins discordant for the VCP p.R155C mutation. *Neuromuscul Disord*. febbraio 2015;25(2):177–83.

41. Josephs KA, Whitwell JL, Parisi JE, Petersen RC, Boeve BF, Jack Jr CR, et al. Caudate atrophy on MRI is a characteristic feature of FTLN-FUS: Caudate atrophy in FTLN-FUS. *Eur J Neurol*. luglio 2010;17(7):969–75.
42. Zhang Y, Schuff N, Du AT, Rosen HJ, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, et al. White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease measured by diffusion MRI. *Brain*. 1 settembre 2009;132(9):2579–92.
43. Diehl-Schmid J, Onur OA, Kuhn J, Gruppe T, Drzezga A. Imaging Frontotemporal Lobar Degeneration. *Curr Neurol Neurosci Rep*. ottobre 2014;14(10):489.
44. Whitwell JL, Avula R, Senjem ML, Kantarci K, Weigand SD, Samikoglu A, et al. Gray and white matter water diffusion in the syndromic variants of frontotemporal dementia. *Neurology*. 20 aprile 2010;74(16):1279–87.
45. Agosta F, Scola E, Canu E, Marcone A, Magnani G, Sarro L, et al. White Matter Damage in Frontotemporal Lobar Degeneration Spectrum. *Cereb Cortex*. dicembre 2012;22(12):2705–14.
46. Lam BYK, Halliday GM, Irish M, Hodges JR, Piguet O. Longitudinal white matter changes in frontotemporal dementia subtypes: Longitudinal White Matter Changes in FTD. *Hum Brain Mapp*. luglio 2014;35(7):3547–57.
47. Yu J, Lee TMC. The longitudinal decline of white matter microstructural integrity in behavioral variant frontotemporal dementia and its association with executive function. *Neurobiol Aging*. aprile 2019;76:62–70.
48. Mahoney CJ, Malone IB, Ridgway GR, Buckley AH, Downey LE, Golden HL, et al. White matter tract signatures of the progressive aphasias. *Neurobiol Aging*. giugno 2013;34(6):1687–99.
49. Galantucci S, Tartaglia MC, Wilson SM, Henry ML, Filippi M, Agosta F, et al. White matter damage in primary progressive aphasias: a diffusion tensor tractography study. *Brain*. ottobre 2011;134(10):3011–29.
50. Schwindt GC, Graham NL, Rochon E, Tang-Wai DF, Lobaugh NJ, Chow TW, et al. Whole-brain white matter disruption in semantic and nonfluent variants of primary progressive aphasia. *Hum Brain Mapp*. aprile 2013;34(4):973–84.

51. Agosta F, Canu E, Sarro L, Comi G, Filippi M. Neuroimaging findings in frontotemporal lobar degeneration spectrum of disorders. *Cortex*. aprile 2012;48(4):389–413.
52. Agosta F, Henry RG, Migliaccio R, Neuhaus J, Miller BL, Dronkers NF, et al. Language networks in semantic dementia. *Brain*. 1 gennaio 2010;133(1):286–99.
53. Mahoney CJ, Ridgway GR, Malone IB, Downey LE, Beck J, Kinnunen KM, et al. Profiles of white matter tract pathology in frontotemporal dementia. *Hum Brain Mapp*. agosto 2014;35(8):4163–79.
54. Pievani M, Paternicò D, Benussi L, Binetti G, Orlandini A, Cobelli M, et al. Pattern of structural and functional brain abnormalities in asymptomatic granulin mutation carriers. *Alzheimers Dement* [Internet]. ottobre 2014 [citato 18 marzo 2022];10(5S). Disponibile su:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2013.09.009>
55. McMillan CT, Irwin DJ, Avants BB, Powers J, Cook PA, Toledo JB, et al. White matter imaging helps dissociate tau from TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 settembre 2013;84(9):949–55.
56. Agosta F, Galantucci S, Magnani G, Marcone A, Martinelli D, Antonietta Volontè M, et al. MRI signatures of the frontotemporal lobar degeneration continuum. *Hum Brain Mapp*. luglio 2015;36(7):2602–14.
57. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *J Neurosci*. 28 febbraio 2007;27(9):2349–56.
58. Filippi M, Agosta F, Scola E, Canu E, Magnani G, Marcone A, et al. Functional network connectivity in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Cortex*. ottobre 2013;49(9):2389–401.
59. Farb NAS, Grady CL, Strother S, Tang-Wai DF, Masellis M, Black S, et al. Abnormal network connectivity in frontotemporal dementia: Evidence for prefrontal isolation. *Cortex*. luglio 2013;49(7):1856–73.
60. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, Growdon ME, Jang JY, Rabinovici GD, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. *Brain*. maggio 2010;133(5):1352–67.

61. Hafkemeijer A, Möller C, Dopfer EGP, Jiskoot LC, van den Berg-Huysmans AA, van Swieten JC, et al. A Longitudinal Study on Resting State Functional Connectivity in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. Zhou J, curatore. *J Alzheimers Dis.* 19 novembre 2016;55(2):521–37.
62. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative Diseases Target Large-Scale Human Brain Networks. *Neuron.* aprile 2009;62(1):42–52.
63. Bonakdarpour B, Rogalski EJ, Wang A, Sridhar J, Mesulam MM, Hurley RS. Functional Connectivity is Reduced in Early-stage Primary Progressive Aphasia When Atrophy is not Prominent. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* aprile 2017;31(2):101–6.
64. Battistella G, Henry M, Gesierich B, Wilson SM, Borghesani V, Shwe W, et al. Differential intrinsic functional connectivity changes in semantic variant primary progressive aphasia. *NeuroImage Clin.* 2019;22:101797.
65. Guo CC, Gorno-Tempini ML, Gesierich B, Henry M, Trujillo A, Shany-Ur T, et al. Anterior temporal lobe degeneration produces widespread network-driven dysfunction. *Brain.* ottobre 2013;136(10):2979–91.
66. Agosta F, Galantucci S, Valsasina P, Canu E, Meani A, Marcone A, et al. Disrupted brain connectome in semantic variant of primary progressive aphasia. *Neurobiol Aging.* novembre 2014;35(11):2646–55.
67. Montembeault M, Chapleau M, Jarret J, Boukadi M, Laforce R, Wilson MA, et al. Differential language network functional connectivity alterations in Alzheimer's disease and the semantic variant of primary progressive aphasia. *Cortex.* agosto 2019;117:284–98.
68. Popal H, Quimby M, Hochberg D, Dickerson BC, Collins JA. Altered functional connectivity of cortical networks in semantic variant Primary Progressive Aphasia. *NeuroImage Clin.* 2020;28:102494.
69. Borroni B, Alberici A, Cercignani M, Premi E, Serra L, Cerini C, et al. Granulin mutation drives brain damage and reorganization from preclinical to symptomatic FTL D. *Neurobiol Aging.* ottobre 2012;33(10):2506–20.

70. Lee SE, Khazenzon AM, Trujillo AJ, Guo CC, Yokoyama JS, Sha SJ, et al. Altered network connectivity in frontotemporal dementia with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. *Brain*. 1 novembre 2014;137(11):3047–60.
71. Ferraro PM, Jester C, Olm CA, Placek K, Agosta F, Elman L, et al. Perfusion alterations converge with patterns of pathological spread in transactive response DNA-binding protein 43 proteinopathies. *Neurobiol Aging*. agosto 2018;68:85–92.
72. Hu WT, Wang Z, Lee VMY, Trojanowski JQ, Detre JA, Grossman M. Distinct cerebral perfusion patterns in FTLN and AD. *Neurology*. 7 settembre 2010;75(10):881–8.
73. Steketee RME, Bron EE, Meijboom R, Houston GC, Klein S, Mutsaerts HJMM, et al. Early-stage differentiation between presenile Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia using arterial spin labeling MRI. *Eur Radiol*. gennaio 2016;26(1):244–53.
74. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*. 12 agosto 2003;61(3):349–54.
75. Cosseddu M, Benussi A, Gazzina S, Turrone R, Archetti S, Bonomi E, et al. Mendelian forms of disease and age at onset affect survival in frontotemporal dementia. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2 gennaio 2018;19(1–2):87–92.
76. Koedam ELGE, Pijnenburg YAL, Deeg DJH, Baak MME, van der Vlies AE, Scheltens P, et al. Early-Onset Dementia Is Associated with Higher Mortality. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(2):147–52.
77. Baptista MAT, Santos RL, Kimura N, Lacerda IB, Johannessen A, Barca ML, et al. Quality of life in young onset dementia: an updated systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*. marzo 2016;38(1):6–13.
78. Hvidsten L, Engedal K, Selbæk G, Wyller TB, Bruvik F, Kersten H. Quality of Life in People with Young-Onset Alzheimer’s Dementia and Frontotemporal Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;45(1–2):91–104.
79. Banerjee S. Quality of life in dementia: more than just cognition. An analysis of associations with quality of life in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 febbraio 2006;77(2):146–8.

80. Millenaar J, Hvidsten L, de Vugt ME, Engedal K, Selbæk G, Wyller TB, et al. Determinants of quality of life in young onset dementia – results from a European multicenter assessment. *Aging Ment Health*. 2 gennaio 2017;21(1):24–30.
81. Draper B, Cations M, White F, Trollor J, Loy C, Brodaty H, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia and its determinants: the INSPIRED study: Time to diagnosis in young-onset dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. novembre 2016;31(11):1217–24.
82. van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, Koopmans RTCM, Pijnenburg YAL, Vernooij-Dassen MJFJ, et al. Caregivers' perspectives on the pre-diagnostic period in early onset dementia: a long and winding road. *Int Psychogeriatr*. novembre 2011;23(9):1393–404.
83. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Cognitive and Noncognitive Neurological Features of Young-Onset Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(6):564–71.
84. Lanata SC, Miller BL. The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. maggio 2016;87(5):501–11.
85. Ducharme S, Price BH, Larvie M, Dougherty DD, Dickerson BC. Clinical Approach to the Differential Diagnosis Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Primary Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry*. settembre 2015;172(9):827–37.
86. Vijverberg EGB, Gossink F, Krudop W, Sikkes S, Kerssens C, Prins N, et al. The Diagnostic Challenge of the Late-Onset Frontal Lobe Syndrome: Clinical Predictors for Primary Psychiatric Disorders Versus Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *J Clin Psychiatry*. 27 dicembre 2017;78(9):e1197–203.
87. Gil MJ, Manzano MS, Cuadrado ML, Fernández C, Gómez E, Matesanz C, et al. Frontotemporal lobar degeneration: Study of a clinicopathological cohort. *J Clin Neurosci*. dicembre 2018;58:172–80.
88. Seo SW, Thibodeau MP, Perry DC, Hua A, Sidhu M, Sible I, et al. Early vs late age at onset frontotemporal dementia and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 20 marzo 2018;90(12):e1047–56.

89. Kobayashi Z, Arai T, Kawakami I, Yokota O, Hosokawa M, Oshima K, et al. Clinical features of the behavioural variant of frontotemporal dementia that are useful for predicting underlying pathological subtypes of frontotemporal lobar degeneration: Clinical features of bvFTD due to FTL D. *Psychogeriatrics*. luglio 2018;18(4):307–12.
90. Ferrari R, Grassi M, Graziano F, Palluzzi F, Archetti S, Bonomi E, et al. Effects of Multiple Genetic Loci on Age at Onset in Frontotemporal Dementia. Gómez-Tortosa E, curatore. *J Alzheimers Dis*. 20 febbraio 2017;56(4):1271–8.
91. Heuer HW, Wang P, Rascovsky K, Wolf A, Appleby B, Bove J, et al. Comparison of sporadic and familial behavioral variant frontotemporal dementia (FTD) in a North American cohort. *Alzheimers Dement*. gennaio 2020;16(1):60–70.
92. Moore KM, Nicholas J, Grossman M, McMillan CT, Irwin DJ, Massimo L, et al. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol*. febbraio 2020;19(2):145–56.
93. Murphy NA, Arthur KC, Tienari PJ, Houlden H, Chiò A, Traynor BJ. Age-related penetrance of the *C9orf72* repeat expansion. *Sci Rep*. dicembre 2017;7(1):2116.
94. Van Mossevelde S, Engelborghs S, van der Zee J, Van Broeckhoven C. Genotype–phenotype links in frontotemporal lobar degeneration. *Nat Rev Neurol*. giugno 2018;14(6):363–78.
95. Barbier M, Camuzat A, Houot M, Clot F, Caroppo P, Fournier C, et al. Factors influencing the age at onset in familial frontotemporal lobar dementia: Important weight of genetics. *Neurol Genet*. dicembre 2017;3(6):e203.
96. Costa B, Manzoni C, Bernal-Quiros M, Kia DA, Aguilar M, Alvarez I, et al. *C9orf72*, age at onset, and ancestry help discriminate behavioral from language variants in FTL D cohorts. *Neurology*. 15 dicembre 2020;95(24):e3288–302.
97. Russ J, Liu EY, Wu K, Neal D, Suh E, Irwin DJ, et al. Hypermethylation of repeat expanded *C9orf72* is a clinical and molecular disease modifier. *Acta Neuropathol (Berl)*. gennaio 2015;129(1):39–52.
98. Giannoccaro MP, Bartoletti-Stella A, Piras S, Pession A, De Massis P, Oppi F, et al. Multiple variants in families with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal

dementia related to C9orf72 repeat expansion: further observations on their oligogenic nature. *J Neurol.* luglio 2017;264(7):1426–33.

99. Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, Boeve B, Baker M, Adamson J, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet.* 15 ottobre 2006;15(20):2988–3001.

100. Beck J, Rohrer JD, Campbell T, Isaacs A, Morrison KE, Goodall EF, et al. A distinct clinical, neuropsychological and radiological phenotype is associated with progranulin gene mutations in a large UK series. *Brain.* 7 febbraio 2008;131(3):706–20.

101. Huey ED, Grafman J, Wassermann EM, Pietrini P, Tierney MC, Ghetti B, et al. Characteristics of frontotemporal dementia patients with a *Progranulin* mutation. *Ann Neurol.* settembre 2006;60(3):374–80.

102. Davion S, Johnson N, Weintraub S, Mesulam MM, Engberg A, Mishra M, et al. Clinicopathologic correlation in PGRN mutations. *Neurology.* 11 settembre 2007;69(11):1113–21.

103. Rosas I, Martínez C, Coto E, Clarimón J, Lleó A, Illán-Gala I, et al. Genetic variation in APOE, GRN, and TP53 are phenotype modifiers in frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging.* marzo 2021;99:99.e15-99.e22.

104. Galimberti D, Fumagalli GG, Fenoglio C, Cioffi SMG, Arighi A, Serpente M, et al. Progranulin plasma levels predict the presence of GRN mutations in asymptomatic subjects and do not correlate with brain atrophy: results from the GENFI study. *Neurobiol Aging.* febbraio 2018;62:245.e9-245.e12.

105. Sellami L, Rucheton B, Ben Younes I, Camuzat A, Saracino D, Rinaldi D, et al. Plasma progranulin levels for frontotemporal dementia in clinical practice: a 10-year French experience. *Neurobiol Aging.* luglio 2020;91:167.e1-167.e9.

106. Long X, Liao W, Jiang C, Liang D, Qiu B, Zhang L. Healthy Aging. *Acad Radiol.* luglio 2012;19(7):785–93.

107. Vernooij MW, van Buchem MA. Neuroimaging in Dementia. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, curatori. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citato 6 aprile 2022]. pag. 131–42. (IDKD Springer Series). Disponibile su: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-38490-6\\_11](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-38490-6_11)

108. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci.* gennaio 2006;7(1):30–40.
109. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, et al. Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cereb Cortex.* 1 novembre 2005;15(11):1676–89.
110. Shen X, Liu T, Tao D, Fan Y, Zhang J, Li S, et al. Variation in longitudinal trajectories of cortical sulci in normal elderly. *NeuroImage.* febbraio 2018;166:1–9.
111. Grajauskas LA, Siu W, Medvedev G, Guo H, D’Arcy RCN, Song X. MRI-based evaluation of structural degeneration in the ageing brain: Pathophysiology and assessment. *Ageing Res Rev.* gennaio 2019;49:67–82.
112. Hedman AM, van Haren NEM, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Human brain changes across the life span: A review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp.* agosto 2012;33(8):1987–2002.
113. Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos La, Soady SAR, Sullivan RJ, Patterson LJ, et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: A cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology.* marzo 1992;42(3):527–527.
114. Ramanoël S, Hoyau E, Kauffmann L, Renard F, Pichat C, Boudiaf N, et al. Gray Matter Volume and Cognitive Performance During Normal Aging. A Voxel-Based Morphometry Study. *Front Aging Neurosci.* 3 agosto 2018;10:235.
115. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci.* marzo 2003;6(3):309–15.
116. Sigurdsson S, Aspelund T, Forsberg L, Fredriksson J, Kjartansson O, Oskarsdottir B, et al. Brain tissue volumes in the general population of the elderly. *NeuroImage.* febbraio 2012;59(4):3862–70.
117. Ikram MA, Vrooman HA, Vernooij MW, van der Lijn F, Hofman A, van der Lugt A, et al. Brain tissue volumes in the general elderly population. *Neurobiol Aging.* giugno 2008;29(6):882–90.
118. Sowell ER, Peterson BS, Kan E, Woods RP, Yoshii J, Bansal R, et al. Sex Differences in Cortical Thickness Mapped in 176 Healthy Individuals between 7 and 87 Years of Age. *Cereb Cortex.* 1 luglio 2007;17(7):1550–60.

119. Magnotta VA. Quantitative In Vivo Measurement of Gyrfication in the Human Brain: Changes Associated with Aging. *Cereb Cortex*. 1 marzo 1999;9(2):151–60.
120. Liu T, Sachdev PS, Lipnicki DM, Jiang J, Geng G, Zhu W, et al. Limited relationships between two-year changes in sulcal morphology and other common neuroimaging indices in the elderly. *NeuroImage*. dicembre 2013;83:12–7.
121. Rettmann ME. Cross-sectional and Longitudinal Analyses of Anatomical Sulcal Changes Associated with Aging. *Cereb Cortex*. 22 dicembre 2005;16(11):1584–94.
122. Symonds LL, Archibald SL, Grant I, Zisook S, Jernigan TL. Does an Increase in Sulcal or Ventricular Fluid Predict Where Brain Tissue Is Lost? *J Neuroimaging*. ottobre 1999;9(4):201–9.
123. Sowell ER. Mapping Sulcal Pattern Asymmetry and Local Cortical Surface Gray Matter Distribution In Vivo: Maturation in Perisylvian Cortices. *Cereb Cortex*. 1 gennaio 2002;12(1):17–26.
124. Kochunov P, Mangin JF, Coyle T, Lancaster J, Thompson P, Rivière D, et al. Age-related morphology trends of cortical sulci. *Hum Brain Mapp*. novembre 2005;26(3):210–20.
125. de Flores R, La Joie R, Landeau B, Perrotin A, Mézence F, de La Sayette V, et al. Effects of age and Alzheimer’s disease on hippocampal subfields: Comparison between manual and freesurfer volumetry. *Hum Brain Mapp*. febbraio 2015;36(2):463–74.
126. Walhovd KB, Fjell AM, Reinvang I, Lundervold A, Dale AM, Eilertsen DE, et al. Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiol Aging*. ottobre 2005;26(9):1261–70.
127. Ardekani BA, Hadid SA, Blessing E, Bachman AH. Sexual Dimorphism and Hemispheric Asymmetry of Hippocampal Volumetric Integrity in Normal Aging and Alzheimer Disease. *Am J Neuroradiol*. febbraio 2019;40(2):276–82.
128. de Flores R, La Joie R, Chételat G. Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer’s disease. *Neuroscience*. novembre 2015;309:29–50.
129. Jiang J, Sachdev P, Lipnicki DM, Zhang H, Liu T, Zhu W, et al. A longitudinal study of brain atrophy over two years in community-dwelling older individuals. *NeuroImage*. febbraio 2014;86:203–11.

130. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, et al. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Res Rev.* settembre 2016;30:25–48.
131. Mueller SG, Weiner MW. Selective effect of age, Apo e4, and Alzheimer's disease on hippocampal subfields. *Hippocampus.* giugno 2009;19(6):558–64.
132. Wisse LEM, Biessels GJ, Heringa SM, Kuijf HJ, Koek D (H. ) L, Luijten PR, et al. Hippocampal subfield volumes at 7T in early Alzheimer's disease and normal aging. *Neurobiol Aging.* settembre 2014;35(9):2039–45.
133. Apostolova LG, Green AE, Babakchanian S, Hwang KS, Chou YY, Toga AW, et al. Hippocampal Atrophy and Ventricular Enlargement in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment (MCI), and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* gennaio 2012;26(1):17–27.
134. Alexander GE, Chen K, Merkle TL, Reiman EM, Caselli RJ, Aschenbrenner M, et al. Regional network of magnetic resonance imaging gray matter volume in healthy aging. *NeuroReport.* 17 luglio 2006;17(10):951–6.
135. Han S, An Y, Carass A, Prince JL, Resnick SM. Longitudinal analysis of regional cerebellum volumes during normal aging. *NeuroImage.* ottobre 2020;220:117062.
136. Enzinger C, Fazekas F, Matthews PM, Ropele S, Schmidt H, Smith S, et al. Risk factors for progression of brain atrophy in aging: Six-year follow-up of normal subjects. *Neurology.* 24 maggio 2005;64(10):1704–11.
137. Lorenzi M, Pennec X, Frisoni GB, Ayache N. Disentangling normal aging from Alzheimer's disease in structural magnetic resonance images. *Neurobiol Aging.* gennaio 2015;36:S42–52.
138. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol.* agosto 1987;149(2):351–6.
139. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 settembre 2000;97(20):11050–5.
140. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage.* febbraio 1999;9(2):179–94.

141. Turner MR, Barnwell J, Al-Chalabi A, Eisen A. Young-onset amyotrophic lateral sclerosis: historical and other observations. *Brain*. 1 settembre 2012;135(9):2883–91.
142. Chow TW, Binns MA, Freedman M, Stuss DT, Ramirez J, Scott CJM, et al. Overlap in frontotemporal atrophy between normal aging and patients with frontotemporal dementias. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. dicembre 2008;22(4):327–35.
143. Devenney E, Bartley L, Hoon C, O’Callaghan C, Kumfor F, Hornberger M, et al. Progression in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Longitudinal Study. *JAMA Neurol*. dicembre 2015;72(12):1501–9.
144. Rhinn H, Abeliovich A. Differential Aging Analysis in Human Cerebral Cortex Identifies Variants in TMEM106B and GRN that Regulate Aging Phenotypes. *Cell Syst*. 26 aprile 2017;4(4):404-415.e5.

## Ringraziamenti

Giunta alla fine di questi lunghi sei anni è doveroso ringraziare chi mi è sempre rimasto accanto e chi ha permesso la realizzazione di tutto ciò.

Ringrazio *in primis* il mio relatore, il Prof. Matteo Pardini, per avermi dato l'opportunità di partecipare a questo progetto, di frequentare il suo ambulatorio e scoprire la complessità e le diverse sfaccettature che caratterizzano le patologie neurodegenerative. Lo ringrazio per le conoscenze che mi ha trasmesso e per avermi fatta appassionare ancor di più al mondo della neurologia.

Ringrazio anche la mia correlatrice, la Dott.ssa Pilar Maria Ferraro, per avermi seguita nella stesura della tesi, per essere sempre stata disponibile dandomi consigli preziosi e per tutto ciò che da lei ho imparato durante questo percorso.

Ringrazio tutta la mia famiglia per avermi sostenuta e per aver sempre fatto il tifo per me. In particolare, ringrazio i miei nipotini Jacopo, Azzurra, Achille e Riccardo per essere stati la mia dolce distrazione dallo studio. Auguro loro di trovare un sogno e di avere il coraggio di inseguirlo.

Un grazie immenso va a mamma e papà, a cui dedico questa tesi, per avermi sempre dato tutto ciò di cui avevo bisogno e anche più. Per essere il mio punto fermo, per essermi sempre stati accanto e aver condiviso con me l'ansia e le gioie di questi anni. Grazie per aver appoggiato ogni mia decisione, per essere stati il motore che mi spingeva a fare meglio e per aver sempre reso ogni rientro a casa pieno di amore (e cibo buono).

Ringrazio i miei Amici Chips, gli amici di sempre, quelli con cui sono cresciuta. Ringrazio Sara, la mia fan numero uno, Marta e Giulia Rossa perché nonostante la lontananza ci sono sempre state ed ogni volta che tornavo era come se non me ne fossi mai andata. Un grazie particolare va a Matteo e Daniela, che sono forse quelli che più mi hanno sentita lamentare, dire “non ce la faccio”, ma che hanno sempre creduto in me e prontamente rispondevano “vedrai che ce la fai”. Grazie per tutte le nostre domeniche, le camminate in montagna, gli “in bocca al lupo” prima di ogni esame.

Ringrazio le amiche del Liceo, Federica, Patrizia, Marta e Federica, con cui sono sempre in contatto e nonostante la vita ci abbia fatto prendere strade diverse, so che su di loro posso sempre contare.

Ringrazio tutte le persone che ho incontrato in questo percorso, tutte le nuove amicizie create in Università e in corsia. Un grazie speciale a Silvia, Fabiana e Federica per aver condiviso con me tutto, dal primo all'ultimo anno, per avermi fatto da guide in questa città che per me era nuova ed ora è come casa, per avermi viziata con pesto e focacce fatte in casa, i passaggi in macchina e per le lezioni di genovesità. A Chiara che, anche se di Bergamo (scherzo), siamo subito diventate amiche e abbiamo condiviso le avventure di vita da fuori-sede. Sono sicura che saranno fantastiche Dottoresse e auguro loro il meglio.

Infine, come potrei non ringraziare le mie coinquiline, amiche, compagne di studio e di lockdown, Valentina e Ylenia. Senza di loro non ce l'avrei fatta. Grazie per aver quasi reso divertente lo studio insieme, grazie per tutto il sostegno, grazie per essere state la mia forza, la mia famiglia lontano da casa. A questi ultimi anni vissuti in simbiosi, a tutti i giovedì, i viaggi in treno, i pranzi/cene da chef, i pianti e le risate (molto più numerose dei pianti). A noi che non credevamo in noi stesse, ma l'una credeva nell'altra. A noi che siamo le "tre bresciane", e senza renderci conto ce l'abbiamo fatta!!!