



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Tesi di laurea Triennale

ELABORAZIONE DEI VOLTI NELLE DEMENZE NEURODEGENERATIVE; META-ANALISI DEGLI STUDI FMRI

***FACE PROCESSING IN NEURODEGENERATIVE
DEMENTIAS; META ANALYSIS OF FMRI STUDIES***

Relatore:

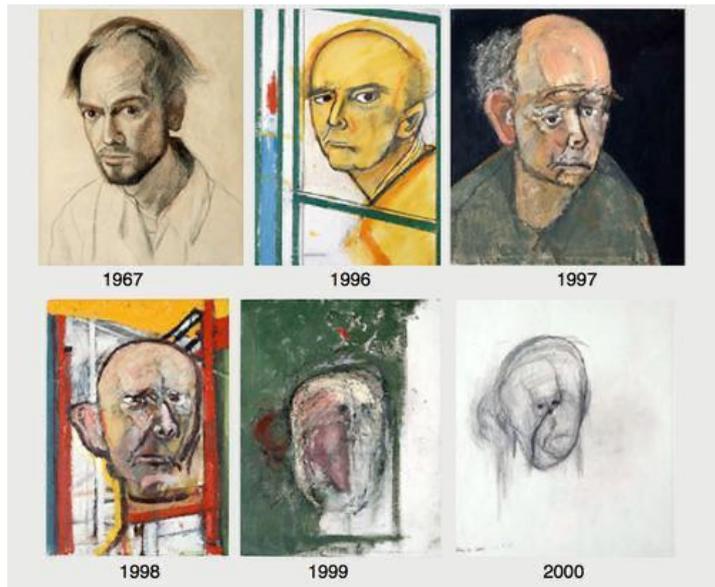
Prof. Claudio Gentili

Laureando: Gionatan Mennini

Matricola: 2048334

Anno Accademico: 2023/24

Autoritratti di William Utermohlen, artista americano a cui fu diagnosticata la malattia di Alzheimer



**ELABORAZIONE DEI VOLTI NELLE DEMENZE NEURODEGENERATIVE;
META-ANALISI DEGLI STUDI FMRI**

SOMMARIO

<i>INTRODUZIONE</i>	6
DEMENZA E DISTURBO NEUROCOGNITIVO MAGGIORE.....	7
CARATTERISTICHE GENERALI DELLA DEMENZA E DEMENZE NEURODEGENERATIVE	7
CRITERI PER LA DIAGNOSI DI DISTURBO NEUROCOGNITIVO MAGGIORE	10
CRITERI PER LA DIAGNOSI DELLE DEMENZE NEURODEGENERATIVE	11
<i>Diagnosi di Alzheimer</i>	11
<i>Diagnosi di demenza frontotemporale</i>	11
<i>Diagnosi di demenza a corpi di Lewy</i>	12
<i>METODI</i>	14
RICERCA BIBLIOGRAFICA.....	14
GINGERALE E MANGO.....	17
<i>RISULTATI</i>	18
CARATTERISTICHE ARTICOLI.....	18
ANALISI HC>PAT	20
ANALISI PAT>HC	22
<i>DISCUSSIONE</i>	24
GIRO FUSIFORME	24
CERVELLETTO EMOTIVO	25
PAT>HC, SOLO UN PROBLEMA DI DEATTIVAZIONE?	26
DIFFERENZE TRA DEMENZE NEURODEGENERATIVE.....	29
<i>LIMITI DELLA RICERCA</i>	32
<i>CONCLUSIONE</i>	34
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	36
<i>RINGRAZIAMENTI</i>	42

INTRODUZIONE

La capacità di riconoscere un volto e le espressioni che trasmette coinvolge processi che racchiudono in sé strutture e *network* cerebrali altamente complessi e specializzati; un volto è primariamente un mezzo di comunicazione che l'essere umano utilizza per esprimere i propri bisogni e le proprie emozioni; ne consegue quindi che una corretta elaborazione dei volti è essenziale per potersi interfacciare con l'ambiente sociale e comprendere chi ci sta di fronte. La sofferenza e il disagio che gravano sia sui pazienti affetti da demenza e su coloro che si occupano quotidianamente di loro, familiari o *caregiver*, si intensifica nel momento in cui i primi, i pazienti, non sembrano riuscire a riconoscere il viso dei loro cari; questa forma di prosopagnosia acquisita si aggiunge ai già molti disagi causati dal disturbo neurocognitivo e porta ad una difficoltà ulteriore nel supporto del paziente il quale non riconoscendo il *caregiver* può spaventarsi e rifiutare le cure offerte.

Lo scopo di questa meta-analisi è capire quali aree cerebrali implicate nell'elaborazione dei volti sono maggiormente soggette alla neurodegenerazione causata dalla demenza; tale studio prende in esame la letteratura scientifica esistente in materia, condotta tramite l'utilizzo di risonanze magnetiche funzionali (fMRI) e confronta i risultati delle ricerche evidenziando le principali differenze tra soggetti sani (gruppo di controllo) e pazienti con demenze neurodegenerative durante lo svolgimento di compiti che prevedono l'osservazione di volti. I risultati della metanalisi dimostrano una attivazione maggiore nel gruppo di controllo con picco nell'area 37 di Brodmann, meglio nota come area fusiforme dei volti, nella regione temporale; mentre nei soggetti affetti da demenza si registra una maggior attività in area parietale, nello specifico il picco si riscontra nell'area 19 di Brodmann.

Demenza e disturbo neurocognitivo maggiore

Il DSM-V (manuale statistico e diagnostico dei disturbi mentali) ha sostituito il termine ‘demenza’ con ‘disturbo neurocognitivo maggiore’ (MNCD) cercando di porre maggior rilievo sul declino osservabile dei pazienti se paragonato ai loro precedenti livelli di prestazione, e non sulla presenza o meno del deficit. Nel DSM-IV era obbligatorio un deficit di memoria per la diagnosi di demenza ma numerosi studi, tra cui Tampi et al nel 2022, hanno dimostrato che la memoria non viene danneggiata in egual modo nelle varie forme della demenza. Il termine ‘demenza’ o ‘disturbo neurocognitivo maggiore’ indicano un mantello ampio di disturbi accomunati dal peggioramento progressivo in una o più aree cognitive. All’interno dei disturbi neurocognitivi maggiori rientrano anche condizioni cliniche che si discostano dalle classiche demenze neurodegenerative e la precedente nomenclatura non inquadrava in modo pertinente tali quadri clinici. È interessante sottolineare che il cambiamento terminologico è stato primariamente voluto dalle principali associazioni internazionali composte da pazienti con demenza e familiari per ridurre lo stigma e la stereotipizzazione che il termine ‘demenza’ ha assunto nel gergo comune. Nel DSM-V viene chiarito che: *“The term dementia is retained in DSM-5 for continuity and may be used in settings where physicians and patients are accustomed to this term. Although dementia is the customary term for disorders like the degenerative dementias that usually affect older adults, the term neurocognitive disorder is widely used and often preferred for conditions affecting younger individuals, such as impairment secondary to traumatic brain injury or HIV infection.”*; in questo elaborato perciò sono presenti entrambe le forme (demenza e disturbo neurocognitivo maggiore, specificando se il disturbo è a partenza frontotemporale, corpi di Lewy o da Alzheimer) e vengono trattate solo le principali demenze neurodegenerative.

Caratteristiche generali della demenza e demenze neurodegenerative

Qualsiasi disturbo che porta a un declino cognitivo da un precedente livello di cognizione e interferisce sul funzionamento sociale e delle attività quotidiane può

essere definito demenza (Gale 2018); la demenza è una sindrome acquisita, quindi non presente dalla nascita, che può avere cause molto diversificate che spaziano tra aspetti neurologici, neuropsichiatrici e medici. Classicamente le demenze sono suddivise in neurodegenerative considerate irreversibili e non neurodegenerative, potenzialmente reversibili (Gale 2018). Tale suddivisione è utile ma spesso eccessivamente semplicistica poiché alcuni pazienti possono avere contemporaneamente sia demenze di tipo neurodegenerativo che non; il funzionamento cognitivo può in taluni casi essere deficitario ma permettere comunque di svolgere le normali attività quotidiane; per definire tali casi in cui vi è una compromissione cognitiva ma ciò permette una vita autonoma si parla di disturbo neurocognitivo minore o di *mild cognitive impairment* (MCI), termine quest'ultimo che costituisce in molti casi, ma non necessariamente in tutti, la fase precedente allo sviluppo della demenza vera e propria.

La demenza è tra le maggiori cause di disabilità al mondo e rappresenta uno dei problemi sociosanitari di maggior rilievo, visto l'aumento dell'aspettativa di vita globale; l'impatto negativo della malattia ricade purtroppo non solo sui pazienti, diretti interessati, ma anche e soprattutto sui *caregiver* e i familiari che assistono al declino cognitivo e alla perdita di autonomia dei loro cari; infatti i pazienti spesso presentano una bassa consapevolezza rispetto al progredire del disturbo e alla perdita delle abilità cognitive e ciò comporta una anosognosia circa la malattia che rende il paziente restio a intraprendere una valutazione dei sintomi che presenta.

Le principali demenze neurodegenerative sono la demenza da Alzheimer (AD), la demenza frontotemporale (FTL) e la demenza a corpi di Lewy (BDL); l'aspetto comune tra queste forme di demenza consiste nel progredire costante della malattia che porta a un continuo aggravarsi dei sintomi e dell'atrofia cerebrale senza periodi considerevoli di stabilità; altre forme di demenza possono restare stabili per l'intero arco di vita del paziente, basti pensare alle varianti vascolari del disturbo neurocognitivo maggiore.

La demenza da Alzheimer è la più comune a livello globale con una incidenza tra il 5% e il 6% sopra i 65 anni e del 30% sopra gli 85 anni; segue la demenza a

corpi di Lewy e infine la demenza frontotemporale, la quale però diviene la seconda demenza degenerativa più diffusa dopo l'AD nei pazienti con età inferiore ai 65 anni (Quing 2020, Gale 2018).

Le cause genetiche alla base dei tre tipi di demenza si differenziano a seconda del disturbo: la demenza da Alzheimer è caratterizzata da un accumulo di placche di beta amiloide dovuto alla presenza dell'allele apolipoproteina E4 (APOE-4) o dalla mutazione dei geni preselin 1 (PSEN1) e preselin 2 (PSEN2) (Scheltens 2021). Nei pazienti con demenza a corpi di Lewy sono stati scoperti aggregati di alfa sinucleina (detti corpi di Lewy) nei neuroni e in altre cellule del sistema nervoso che portano all'atrofia cerebrale mentre la demenza frontotemporale è caratterizzata da tre distinte possibili cause istologiche: la proteina TARDBP, la proteina TAU e la proteina FUS che hanno un ruolo rispettivamente nella trascrizione e traduzione dell'mRNA, regolazione della plasticità sinaptica e riparazione del DNA (Gale 2018).

L'*onset* tipico delle demenza neurodegenerative varia a seconda del tipo di demenza e dei fattori genetici e ambientali presenti; tipicamente l'esordio della malattia di Alzheimer si attesta sopra i 65 anni; età analoga anche per la demenza a corpi di Lewy mentre l'esordio della demenza frontotemporale è più precoce, tra i 40 e i 65 anni; la demenza FTL presenta due varianti, comportamentale e linguistica, di cui la prima variante ha un tasso di ereditabilità maggiore rispetto alla variante del linguaggio (Rossor 2010, Devenney 2019).

Le demenze da AD o BDL possono avere anche un esordio precoce, prima dei 65 anni; si noti ad esempio che il primo paziente diagnosticato come affetto da Alzheimer aveva 51 anni. Da allora la ricerca ha dimostrato che i pazienti con un *onset* precoce di AD hanno più probabilità di avere la forma autosomica dominante del disturbo; tale forma è dovuta a una mutazione dei geni PSEN 1, PSEN2 e APP. Benché l'età media per l'esordio di una demenza neurodegenerativa si attesti attorno i 65 anni, nel 2010 Rossor e colleghi hanno studiato una rara forma di demenza a corpi di Lewy riscontrata in Giappone per la quale i soggetti studiati presentavano i sintomi iniziali prima dei 40 anni.

Criteri per la diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore

I criteri descritti per il MNCD e successivamente per le varianti neurodegenerative sono gli stessi adottati dal DSM-V.

La diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore è essenziale per poter diagnosticare successivamente la presenza di AD, FTLo DLB e prevede quattro criteri principali:

- a) La presenza di un declino rilevante paragonato a una prestazione precedente in uno o più domini cognitivi quali attenzione, funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali, linguaggio, cognizione sociale, apprendimento e memoria; tale declino può essere verificato o dal colloquio clinico col paziente o familiari oppure dai test neuropsicologici;
- b) Il deficit cognitivo deve interferire con le normali attività quotidiane del paziente andando a inficiarne l'autonomia; nel caso in cui il deficit renda possibile vivere in autonomia il paziente potrebbe rientrare nel quadro di un disturbo neurocognitivo minore;
- c) I sintomi non avvengono solo nel contesto di un delirium;
- d) Il deficit cognitivo non può essere meglio esplicabile da altri disturbi come, ad esempio, la depressione.

È necessario successivamente specificare se il paziente presenta anche disturbi del comportamento e il grado di compromissione che può variare da mild se ha difficoltà in alcune attività quotidiane (gestire il denaro), moderato se le difficoltà riguardano aspetti basilari come il nutrirsi e severo se il paziente è del tutto non autonomo; per valutare le autonomie del paziente si utilizzano questionari specifici come la scala ADL. Se il paziente rientra nei criteri viene infine definita la variante del MNCD tra: malattia di Alzheimer, demenza Frontotemporale, demenza a Corpi di Lewy, demenza Vascolare, lesione cerebrale traumatica, uso di sostanze, infezione da HIV, malattie da prioni, Parkinson, Huntington, altre condizioni mediche, cause multiple, non specificato.

Criteri per la diagnosi delle demenze neurodegenerative

Diagnosi di Alzheimer

Per la diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore a variante Alzheimer è necessario che i seguenti criteri siano soddisfatti:

- a) Sono presenti i criteri per la diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore visti precedentemente;
- b) Due domini cognitivi tra attenzione, funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali, linguaggio, cognizione sociale, apprendimento e memoria devono essere deficitari;
- c) Evidenza di una mutazione genetica tipica dell'Alzheimer riscontrabile dalla storia familiare o da un test genetico oppure sono presenti i seguenti elementi: 1) un evidente calo della memoria e dell'apprendimento e un calo in un altro dominio cognitivo; 2) un graduale declino cognitivo senza plateau estesi, cioè in assenza di periodi prolungati in cui il declino del paziente appare stabile; 3) non ci sono evidenze di una eziologia mista;
- d) Non ci sono altri disturbi che esplicano meglio i sintomi.

Diagnosi di demenza frontotemporale

La demenza frontotemporale può presentarsi in due forme diverse, perciò, i criteri per la diagnosi si differenziano a seconda che il paziente rientri nella variante del linguaggio o nella variante comportamentale; i criteri comuni alle due forme del disturbo sono:

- a) Sono presenti i criteri per la diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore visti precedentemente;
- b) I sintomi hanno avuto un inizio insidioso e una progressione graduale;
- c) Apprendimento e memoria e le funzioni motorie-percettive sono relativamente preservate;
- d) Non ci sono altri disturbi che esplicano meglio i sintomi.

e) Varianti:

La variante comportamentale della demenza frontotemporale prevede inoltre:

Tre o più dei seguenti sintomi: 1) comportamenti disinibiti, 2) apatia o inerzia, 3) perdita di empatia, 4) perseverazione, comportamenti stereotipati o compulsivi, 5) iperoralità o cambiamenti nella dieta, 6) declino della cognizione sociale e/o abilità esecutive.

Per quanto riguarda la variante del linguaggio il criterio per la diagnosi prevede un evidente declino nelle abilità linguistiche, nella produzione, nel trovare le parole, nel denominare gli oggetti, nella comprensione delle parole o della grammatica.

Diagnosi di demenza a corpi di Lewy

La diagnosi di demenza a corpi di Lewy prevede alcuni criteri presenti anche nelle demenze AD e FTL tra cui:

- a) Sono presenti i criteri per la diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore visti precedentemente;
- b) I sintomi hanno avuto un inizio insidioso e una progressione graduale;
- c) Non ci sono altri disturbi che esplicano meglio i sintomi.

L'ultimo criterio è specifico per la demenza a corpi di Lewy:

- d) Presenza di una combinazione tra caratteristiche diagnostiche principali e suggestive tale per cui vi sono almeno due caratteristiche principali oppure una principale e una suggestiva;

tra le caratteristiche diagnostiche principali rientrano: fluttuazioni cognitive con variazioni pronunciate nella attenzione e nell'allerta, allucinazioni dettagliate, parkinsonismi spontanei con inizio successivo allo sviluppo del declino cognitivo.

Le caratteristiche diagnostiche suggestive invece comprendono: il paziente soddisfa i criteri per la diagnosi di *rapid eye movement sleep behaviour disorder* o severa sensibilità ai neurolettici.

METODI

La presente metanalisi è stata svolta inizialmente tramite una ricerca sistematica degli studi presenti in letteratura e successivamente è stato utilizzato un software specifico per l'analisi dei dati raccolti che ha evidenziato i *cluster* di attivazione principali.

Ricerca bibliografica

Parte iniziale e fondamentale della metanalisi è costituita dalla ricerca bibliografica degli studi riguardanti la visione di volti durante una risonanza magnetica funzionale in pazienti con demenza e gruppi di controllo. Gli articoli sono stati selezionati sulle piattaforme PubMed

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e PsycInfo, utilizzando la seguente stringa:

“(dementia or alzheimer's or cognitive impairment or memory loss) AND (face perception or face recognition) AND (fmri or functional magnetic resonance imaging or brain imaging or neuroimaging)”.

Sono stati così individuati 606 articoli su PubMed e 124 su PsycInfo per un totale di 730 risultati; tali risultati sono stati importati nel *software* per la raccolta di articoli, Zotero, dove è avvenuta la rimozione dei duplicati, ottenendo così un totale di 657 articoli. La procedura di *screening* è proseguita secondo il Prisma illustrato alla Figura 1.

Tra i 79 articoli risultati elegibili sono stati selezionati quelli idonei adottando i seguenti criteri:

- a) È presente un confronto tra gruppo di controllo (HC) e pazienti con demenza (PAT);
- b) Il compito presente nello studio riguarda la visione di un volto;

- c) Il confronto è relativo all'attivazione cerebrale misurata tramite fmri e il compito è identico nei due campioni sperimentali (HC e PAT);
- d) Lo studio riporta le coordinate di attivazione dei due gruppi secondo i sistemi di riferimento MNI (Montreal Neurologic Institute) o Talairach.

Al termine della selezione, sono stati eliminati 68 articoli e gli studi individuati che presentavano tutti i criteri sopra detti, sono stati 11.

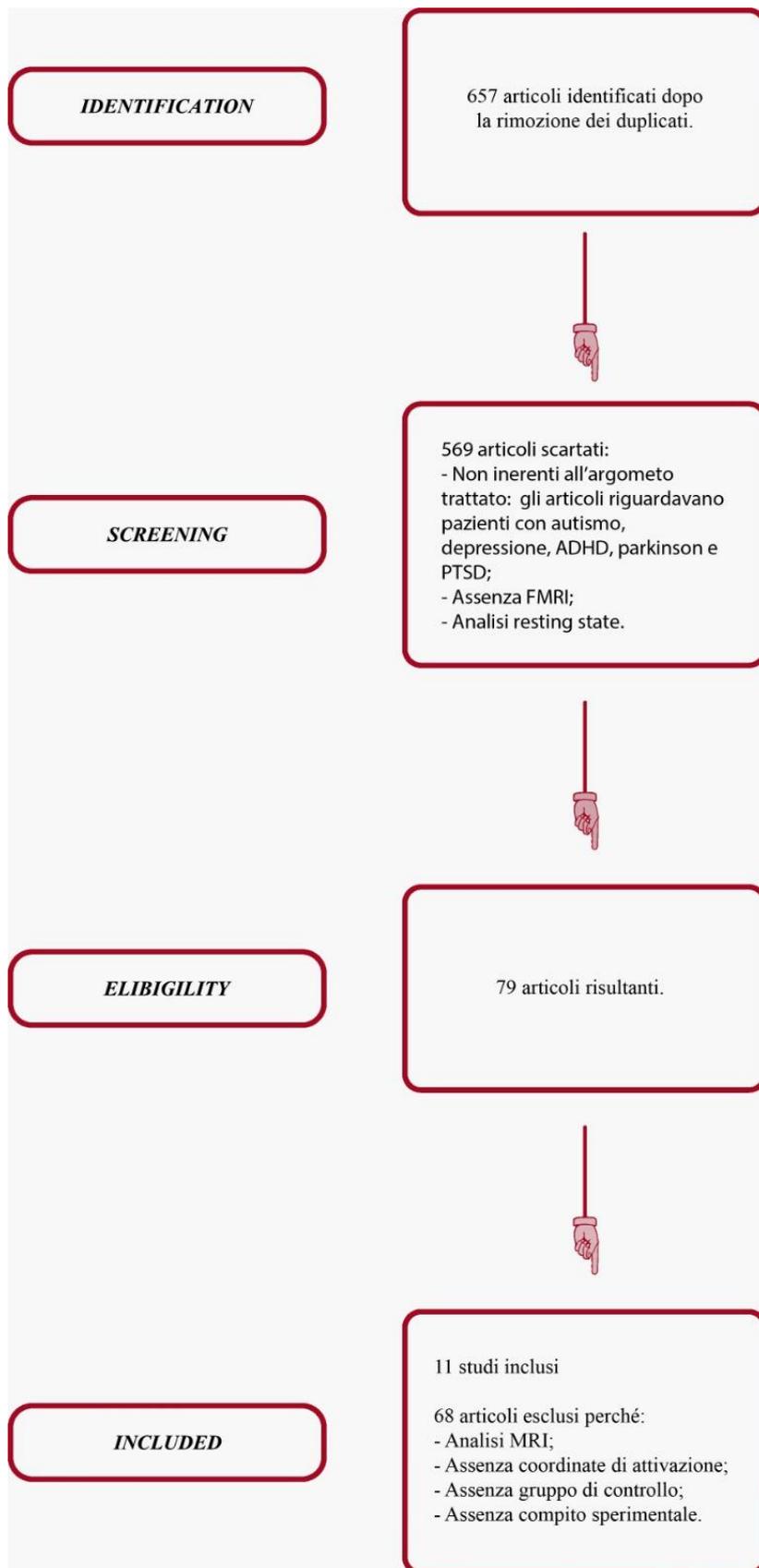


Figura 1. Prisma

GingerAle e Mango

Per analizzare i dati risultanti dagli 11 articoli è stato utilizzato il *software* GingerAle 3.0.2 (<https://brainmap.org/ale/>) così da indagare la presenza o meno di circuiti neuronali che mostrano una attivazione statisticamente rilevante tra il gruppo di controllo e il gruppo di pazienti affetti da demenza.

Il software GingerAle utilizza il metodo statistico dell'*activation likelihood estimation* (ALE) per determinare le aree cerebrali la cui attivazione ha maggior convergenza tra gli studi presi in esame.

Dagli 11 articoli sono state estrapolate le aree di attivazione differenziale e sono state fatte due analisi statistiche, una in cui sono presenti le aree di attivazione maggiori nel gruppo di controllo rispetto ai pazienti (HC>PAT), l'altra in cui sono presenti le coordinate delle aree con attivazione maggiore nei pazienti con demenza rispetto ai soggetti sani (PAT>HC).

Le coordinate di attivazione presenti negli studi potevano essere presenti in due diversi formati, MNI o Talairach; perciò, al fine di rendere i dati omogenei, tali coordinate sono state convertite in formato Talairach tramite GingerAle.

Per avviare le due analisi (HC>PAT e PAT>HC) è stato necessario impostare i seguenti parametri:

- 1) *Cluster-level* FWE = 0.05
- 2) Permutazioni = 2000
- 3) *P-VALUE* = 0.001.

Infine, è stato utilizzato il software Mango v4.1 (<https://ric.uthscsa.edu/mango/>) per ottenere una rappresentazione grafica dei *cluster* ottenuti dall'analisi ALE così da poter visualizzare in modo chiaro la localizzazione delle aree significative.

RISULTATI

Di seguito sono riportate le caratteristiche degli articoli esaminati e gli esiti delle due analisi svolte (HC>PAT e PAT>HC) tramite GingerAle.

Caratteristiche articoli

Gli 11 articoli idonei sono stati pubblicati tra il 2005 e il 2022 e presentano un totale di 483 partecipanti, di cui 226 affetti da demenza e 257 soggetti sani; il campione nel complesso è composto da 234 maschi, di cui 113 con demenza e 249 femmine, di cui 113 con demenza. L'età media dei partecipanti è più alta per i pazienti con demenza con 72.68 anni e 62.2 anni per il gruppo di controllo; il campione appare quindi equilibrato per genere ma meno per quanto riguarda l'età tra PAT e HC. I partecipanti agli studi sono in netta prevalenza destrorsi.

Gli studi prevedono dei test neuropsicologici di screening utilizzati per identificare i soggetti sani dai soggetti affetti da disturbo neurocognitivo maggiore; nel complesso tutti i partecipanti sono stati valutati tramite un *mini mental state examination test* (MMSE) in cui coloro che hanno ottenuto un punteggio tra il 28 e il 30 sono rientrati nel gruppo di controllo mentre un punteggio inferiore a 23 ha comportato nella maggior parte dei casi di rientrare nel campione sperimentale; All'interno degli 11 articoli sono stati svolti anche altri test tra cui: figura complessa di Rey, *Digit Span*, *Wechsler adult intelligence scale* (WAIS), *Trial Making Test A-B* (TMT A-B), *Verbal Associative Fluency* (FAS), matrici progressive di Raven. In 5 studi la valutazione neuropsicologica è stata supportata da esami di laboratorio o tecniche di neuroimmagine come MRI e PET.

Tra i criteri di esclusione della maggioranza degli articoli presi in considerazione è presente l'abuso di alcool o altre sostanze, l'aver subito traumi cranici e la presenza di altri disturbi mentali; inoltre, nei partecipanti sono stati sospesi 30 giorni prima dell'esperimento i trattamenti farmacologici che potevano alterare le rilevazioni fMRI.

La Tabella 1 illustra nel dettaglio le caratteristiche di ogni studio esaminato.

STUDIO	PAZIENTI			CONTROLLI			COMPITO
	N	M/F	ETÀ (+SD)	N	M/F	ETÀ (+SD)	
Parente et al., 2005	12	4/8	70.9 (6.4)	17	4/13	70.6 (5.6)	apprendimento di coppie volti-nomi
Sauer et al., 2006	19	9/10	78(6)	13	5/8	71(7)	discriminazione di genere di volti
Pihlajäki et al., 2011	15	8/7	78.3 (6.9)	30	19/11	74.0 (5.5)	apprendimento di coppie volti-nomi
Donix et al., 2012	12	7/5	69.6 (6.1)	12	6/6	62.1 (5.4)	riconoscimento volti familiari
Virani et al., 2012	20	15/5	65.3 (8.1)	18	13/5	62.4 (10.8)	presentazione di espressioni facciali e discriminazione di genere di volti
Canario et al., 2022	19	10/9	66.11 (7.02)	19	10/9	66.05 (6.77)	visione passiva di volti
Pihlajäki et al., 2008	15	7/8	78.3 (6.9)	29	10/19	74.2 (5.6)	apprendimento di coppie volti nuovi o ripetuti e nomi
Valera-bermejo et al., 2021	46	17/29	75.3 (7)	34	16/18	74.7 (6.96)	Ekman 60 Faces (EK-60F) test e Reading the Mind in the Eyes Test (RMET)
Rombouts et al., 2009	18	11/7	74.1 (8)	41	28/13	63.1 (5.2)	apprendimento volti
Lee et al., 2012	12	0/12	76.7 (5.2)	12	0/12	72.3 (6.2)	visione passiva di espressioni facciali
Marshall et al., 2019	38	25/13	66.9 (7)	32	10/12	68.6 (6.8)	visione passiva di espressioni facciali

Tabella 1

Analisi HC>PAT

L'analisi HC>PAT ha coinvolto 9 studi, 409 partecipanti, 199 con demenza, 210 soggetti sani e 63 foci; è emerso un *cluster* di attivazione maggiore nel gruppo di controllo rispetto ai pazienti con demenza con picco corrispondente all'area 37 di Brodmann. Nel dettaglio il *cluster* è composto solamente da materia grigia e è lateralizzato nell'emisfero cerebrale e cerebellare sinistro; il *cluster* è formato per il 59% dal lobo temporale (giro fusiforme), 35.9% lobo cerebellare anteriore (culmen) e 5.1% lobo cerebellare posteriore (declive). Il tipo di cellule prevalente sono i neuroni dell'area 37 di Brodmann (BA 37).

Nella Tabella 2 sono riportate le coordinate del picco, il valore ALE e il valore del *P-VALUE* del *cluster* trovato.

COORDINATE CLUSTER			ALE	P-VALUE
X	Y	Z		
-40	-50	-18	0.0120471	4.23E+02

Tabella 2

Il *software* Mango ha permesso di ottenere un'immagine assiale (Figura 2a), una coronale (Figura 2b) e una sagittale (Figura 2c) del *cluster*.

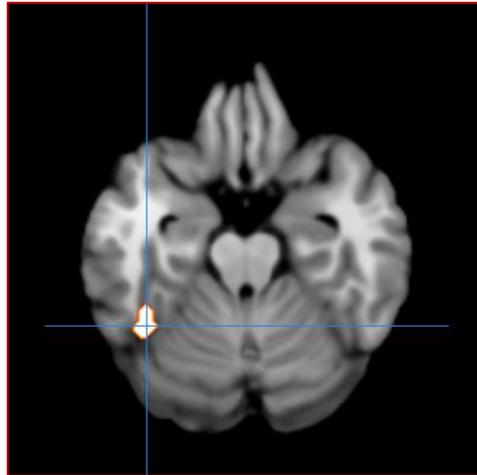


Figura 2a

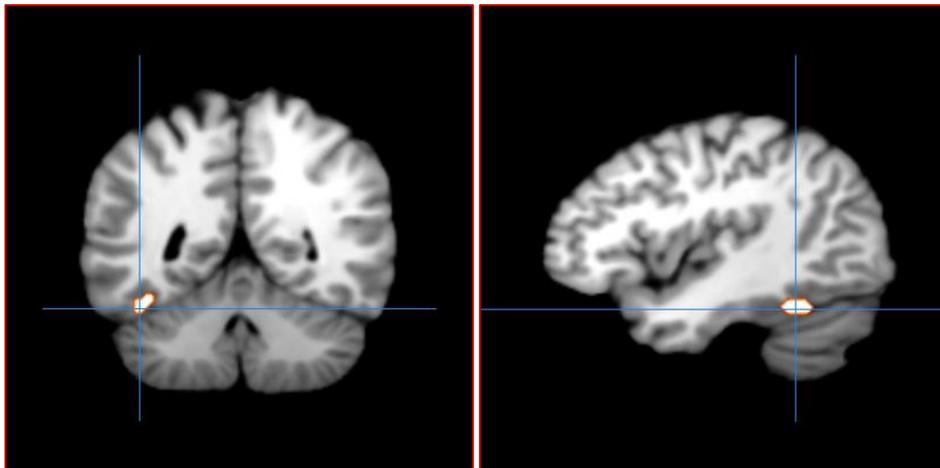


Figura 2b

Figura 2c

Analisi PAT>HC

La seconda analisi che prevede il confronto delle coordinate di attivazione in cui i pazienti con demenza hanno una attività maggiore rispetto al gruppo di controllo ha coinvolto 6 studi e 22 foci; i partecipanti sono stati 275, 127 con demenza e 148 sani. L'analisi ha evidenziato un *cluster* di attivazione localizzato prevalentemente nel lobo parietale destro, con picco nell'area 19 di Brodmann (BA 19); in particolare il *cluster* è formato al 52.5% dal precuneo e al 47.5% dal lobulo parietale inferiore. La tipologia cellulare corrisponde al 47.5% dai neuroni dell'area 39 di Brodmann (BA 39), 45% neuroni dell'area 19 e 7.5% neuroni dell'area 7 (BA 7).

La Tabella 3 riporta le coordinate di picco, i valori ALE e *P-VALUE* del *cluster*.

COORDINATE CLUSTER			ALE	P-VALUE
X	Y	Z		
42	-68	40	0.0137191	2.89E+01

Tabella 3

Tramite il *software* Mango sono state generate un'immagine assiale (Figura 3a), una coronale (Figura 3b) e una sagittale (Figura 3c) del *cluster*.

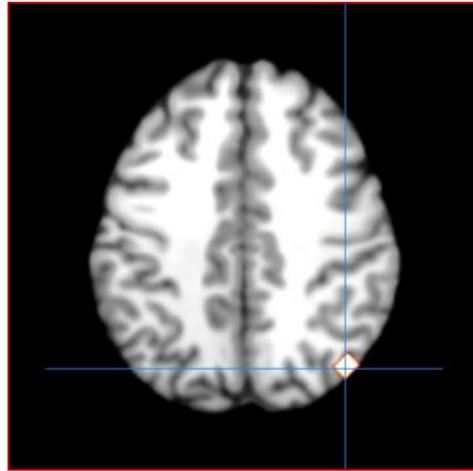


Figura 3a

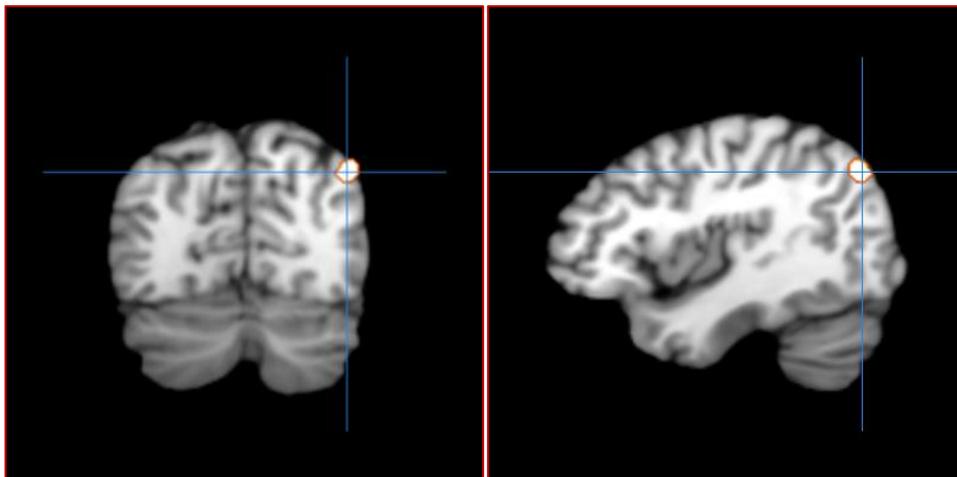


Figura 3b

Figura 3c

DISCUSSIONE

In questo capitolo sarà affrontato il ruolo che le aree riscontrate nei *cluster* hanno nell'elaborazione dei volti e le differenze tra le varie tipologie di demenze neurodegenerative emerse dagli articoli.

Giro fusiforme

Il giro fusiforme (FG), area descritta per la prima volta nel 1854 da Emil Huschke, è una struttura chiave per l'elaborazione delle informazioni visive di ordine superiore; FG è situato in area mesiale del lobo temporale (Weiner et al., 2016). Il giro fusiforme è relato soprattutto all'analisi di volti, corpi e stimoli caratterizzati da alta frequenza spaziale, cioè stimoli ricchi di dettagli fini e strutture complesse in uno spazio ravvicinato; le ultime ricerche hanno dimostrato anche un ruolo di FG nei processi lessicali come l'elaborazione dei grafemi (Palejwala et al., 2020).

All'interno di FG si colloca l'area fusiforme dei volti (FFA) all'interno della quale si colloca l'area 37 di Brodmann, area picco del cluster di attivazione HC>PAT descritto nel capitolo RISULTATI.

Studi di connettività cerebrale, inclusi studi postmortem, hanno evidenziato numerosi *network* cerebrali altamente interconnessi con FG che riguardano strutture quali l'area occipitale dei volti (OFA) e il solco temporale superiore (pSTS); l'interazione tra FG e le aree OFA e STS permette la corretta percezione del volto. Sono state riscontrate anche differenze di lateralizzazione: in particolare è emersa una predominanza del giro fusiforme sinistro, soprattutto in BA 37, nell'elaborazione di stimoli ad alta frequenza spaziale come lettere e volti (Palejwala et al., 2020).

Lo studio condotto da Marshall e colleghi del 2019 sottolinea che nei pazienti affetti da demenza, in particolare nei frontotemporalis, il network di elaborazione visuo-sensoriale (*visual sensory processing network*) formato da FG e l'area

MT/V5 è ipoattivo nella codifica delle espressioni facciali rispetto al gruppo di controllo.

Le ricerche confermano che in un cervello sano la valenza emotiva di un volto viene elaborata diversamente a seconda che sia positiva o negativa: un'emozione positiva è codificata già a partire da configurazioni molto semplici nelle prime aree visive e non richiede un intervento considerevole di FG mentre per un volto che esprime emozioni negative quali disgusto, rabbia, paura, tristezza è richiesto il coinvolgimento di aree cerebrali superiori tra cui FG (Virani et al, 2012, Marshall et al, 2019); ne consegue che nei pazienti affetti da demenze neurodegenerative la codifica delle espressioni negative è resa più difficile data la minor attivazione del giro fusiforme essenziale per l'integrazione delle informazioni con le altre aree del sistema visivo ventrale (Canario et al, 2022).

La presenza di grovigli neofibrillari, scoperti da Giannakopoulos nel 1999, nel giro fusiforme e in BA 37 può spiegare la difficoltà di elaborazione dei volti nei pazienti con AD.

Cervelletto emotivo

Il cervelletto è parte del sistema nervoso centrale e nel dettaglio del rombencefalo; solitamente viene associato a funzioni motorie ma il dibattito scientifico negli ultimi anni ha messo in luce anche un ruolo di quest'ultimo in compiti sociali e cognitivi; il cervelletto ha collegamenti di input che proiettano dalle aree parietali e temporali e collegamenti di output che lo collegano all'ippocampo e all'amigdala formando quindi in modo diretto e indiretto un *network* con le aree dei principali circuiti che si occupano di funzioni esecutive, emotive e sociali definite ESS (Beuriat et al, 2022).

Nello specifico le aree maggiormente coinvolte in aspetti emotivi sembrano essere i lobuli VI e VII corrispondenti al culmen e al declive (Schmahmann et al, 2019); pazienti con ictus cerebellari risultano deficitari in compiti di riconoscimento di volti e emozioni espresse tramite il volto; il *deficit* è risultato maggiore nel

riconoscimento di volti a valenza emotiva positiva o negativa rispetto a volti neutri suggerendo che il ruolo del cervelletto possa riguardare l'attribuzione della valenza emotiva (Schmahmann et al., 2019).

Beuriat e colleghi sottolineano come il ruolo del cervelletto cambi nel corso dello sviluppo della persona fino all'età adulta in cui il ruolo del cervelletto emotivo risulta ridotto e limitato a una funzione di supporto ai network ESS; perciò nei pazienti con demenza neurodegenerativa quanto detto precedentemente unito all'atrofia e il conseguente indebolimento dei circuiti cerebrali e cerebellari può spiegare la ridotta partecipazione del cervelletto riscontrata nel *cluster* di attivazione HC>PAT rispetto ai soggetti sani.

PAT>HC, solo un problema di deattivazione?

Come si spiega l'attivazione maggiore nel gruppo PAT rispetto ai controlli? Lo studioso Virani in "*Functional neural correlates of emotional expression processing deficits in behavioural variant frontotemporal dementia*" afferma che se la differenza rilevata fosse attribuibile esclusivamente a una difficoltà nella deattivazione del *default mode network* (DMN) i pazienti affetti da demenza avrebbero mostrato una attività cerebrale simile a quella basale ma nella realtà sono stati misurati degli aumenti rispetto alla baseline; ciò suggerisce che ci siano delle funzioni alternative che vengono reclutate nei pazienti durante la visione di espressioni facciali.

Tra le funzioni alternative sopra citate troviamo l'attivazione del lobulo parietale inferiore (IPL) in cui rientra BA 39; IPL è una struttura localizzata nel lobo parietale posteriore e confinante col lobulo parietale superiore (SPL).

Il reclutamento del lobulo parietale inferiore aumenta la rappresentazione dello stimolo nel sistema visivo ventrale nei processi *bottom-up* migliorandone l'elaborazione (Amting et al., 2010); in compiti di visione passiva che elicitano tali processi vi è un aumento di attivazione di IPL, corteccia cingolata, corteccia prefrontale dorsolaterale e precuneo (Virani et al., 2012); l'attivazione di queste

aree è maggiore solitamente per stimoli a bassa intensità emotiva poiché è richiesta una compensazione superiore rispetto a stimoli ad alta intensità emotiva per i quali le aree limbiche si attivano maggiormente e non è richiesta nessuna compensazione. Lo studio Virani ha registrato un incremento di IPL nei pazienti con demenza rispetto al gruppo di controllo legato alla visione di volti che esprimono gioia e rabbia. A supporto dell'ipotesi di attivazione compensatoria di IPL e del lobo parietale destro è utile citare anche lo studio Pariente del 2005 nel quale i pazienti affetti da AD per massimizzare la prestazione in compiti che prevedevano l'apprendimento di coppie volto-nome ricorrevano al reclutamento compensatorio della corteccia parietale destra, soprattutto IPL, nei *task* più difficili; anche in questo caso l'attivazione del lobo parietale destro era maggiore rispetto al gruppo di controllo e alla baseline escludendo una mancata deattivazione di DMN.

Nei soggetti affetti da demenza è stato rilevato solo un incremento del lobo parietale destro probabilmente a causa dei cambiamenti fisiopatologici della malattia; i risultati dello studio Virani suggeriscono che anche la corteccia parietale destra e IPL possano attivarsi in modo significativo in compiti *bottom-up* che riguardano la visione di volti.

L'attivazione maggiore del precuneo, area corrispondente a BA 7 e localizzata nel lobulo parietale superiore (SPL), può essere spiegata come una strategia compensatoria volta a migliorare l'elaborazione dell'espressione del volto come descritto per IPL; l'attivazione di quest'area è intrinsecamente legata al *task* a cui sono stati sottoposti nella maggioranza degli articoli i pazienti: un ruolo del precuneo in compiti *face-name*, cioè apprendimento di coppie volto-nome, è stato notato in diversi studi tra cui *'Increasing Brain Gamma Activity Improves Episodic Memory and Restores Cholinergic Dysfunction in Alzheimer's Disease'* condotto da Benussi nel 2022.

Il precuneo è associato principalmente alla rappresentazione del sé ma tra le sue funzioni è presente anche il monitoraggio e la memoria di lavoro (WM), data la connessione con le aree IPL e SPL e il giro frontale medio (MFG); è stato riscontrato un ruolo del precuneo nella comunicazione facciale e non facciale

(Dadario et al, 2023); a supporto di quanto detto riguardo il ruolo del precuneo nella memoria di lavoro, la stimolazione di quest'area tramite stimolazione magnetica transcranica (TMS) in pazienti con demenza da AD ha comportato un miglioramento in compiti di memoria (Koch et al, 2018); anche la stimolazione transcranica tramite corrente alternata (tACS) ha portato a un incremento della prestazione per quanto concerne la memoria episodica sempre in pazienti AD (Benussi et al, 2022)

Il picco di attivazione del *cluster* PAT>HC, come precedentemente descritto, corrisponde all'area 19 di Brodmann; BA19 ha un'estensione tale per cui si colloca a confine tra le aree parietali, occipitali e temporali rientrando all'interno della corteccia extrastriata in cui è presente anche l'area 18 di Brodmann; l'area 19 è comunemente associata al riconoscimento delle forme ma ha anche un ruolo attentivo. BA19 ha una forte connessione anatomico-funzionale con le aree debutate all'analisi dei volti precedentemente descritte (Merriam et al 2005).

Uno studio eseguito tramite risonanza magnetica funzionale condotto da Foster e colleghi nel 2022 ha dimostrato che BA19 ha un ruolo nel riconoscimento di volti e corpi in base all'orientamento; in particolare è stato riscontrato un segnale BOLD maggiore nelle immagini orientate a 90° e una minore attivazione nelle immagini con orientamento di 0°.

Per riassumere quanto emerso finora riguardo le aree nei *cluster* HC>PAT e PAT>HC la **Tabella 4** riassume sinteticamente ruolo e funzione delle aree descritte.

	AREA DI BRODMANN/ LOBULI CEREBELLARI	FUNZIONE
Giro fusiforme	37	Elaborazione informazioni visive di ordine superiore
Lobulo parietale inferiore	39	Aumento rappresentazione dello stimolo
Precuneo	7	rappresentazione del sè e funzione mnestica
Corteccia extrastriata	19	riconoscimento forme e orientamento volti
Cervelletto	VI e VII	supporto per la discriminazione della valenza emotiva

Tabella 4

Differenze tra demenze neurodegenerative

L'analisi condotta tramite il *software* GingerAle ha permesso di ottenere un risultato comune alle tre demenze neurodegenerative ma ogni demenza ha delle peculiarità che è necessario descrivere per fornire un'informazione corretta e completa.

Lo studio Sauer et al del 2006 ha confrontato pazienti affetti da AD e pazienti affetti da DLB in vari compiti tra cui l'elaborazione dei volti; i risultati da loro riscontrati mostrano una attivazione maggiore nel gruppo AD in area occipitotemporale rispetto al gruppo DLB; attivazione maggiore che resta comunque inferiore rispetto al gruppo di controllo; anche l'atrofizzazione del lobo temporale, l'ippocampo in particolare, è maggiore nel gruppo AD, aspetto in

linea con la fisiopatologia specifica della malattia. Sia nei pazienti DLB che AD le regioni deputate all'analisi di stimoli di ordine superiore (FG) sono particolarmente danneggiate dalla presenza di corpi di Lewy nei pazienti DLB e da placche di neofibrille negli AD.

Una differenza sostanziale è stata rilevata tra le due forme di demenza frontotemporale, la variante comportamentale e la variante semantica (descritte nel paragrafo 'criteri per la diagnosi di demenza frontotemporale', capitolo INTRODUZIONE). Per entrambe le forme di FTL l'attivazione di FG è risultata inferiore rispetto al gruppo di controllo; per i partecipanti affetti dalla variante comportamentale sono stati individuati dei loci specifici quali l'insula sinistra e il caudato mentre per la variante semantica fluente il polo temporale destro e per la variante semantica non fluente l'operculo frontale destro (Marshall et al, 2019).

LIMITI DELLA RICERCA

Lo studio svolto attraverso questa metanalisi è stato utile per dare una visione di insieme e unitaria alle ricerche sperimentali condotte negli ultimi anni sull'elaborazione dei volti nella demenza; è stato possibile riscontrare un pattern di attivazione comune nei pazienti con demenze neurodegenerative permettendo così di approfondire la conoscenza in questo settore; sono altresì evidenti delle problematiche che le future ricerche potranno sopperire.

Nello specifico la criticità principale risiede nel ridotto numero di studi che hanno soddisfatto i criteri di selezione; in particolare molti articoli utili sono stati scartati perché svolti tramite risonanza magnetica strutturale e altri per la mancanza delle coordinate di attivazione;

in secondo luogo, data la scarsità di articoli non è stato possibile reperire un eguale numero di studi sulle tre tipologie di demenze neurodegenerative; ciò avrebbe sicuramente aumentato la validità e l'accuratezza della metanalisi.

un ulteriore elemento critico è costituito dall'eterogeneità dei *task* a cui sono stati sottoposti i soggetti; ricerche condotte tramite compiti sperimentali omogenei sarebbero stati preferibili.

CONCLUSIONE

In quest'ultimo capitolo conclusivo, è importante evidenziare gli aspetti principali emersi dalla metanalisi e compiere le ultime riflessioni sull'argomento trattato.

L'obiettivo prefissato all'inizio della ricerca era trovare dei pattern di attivazione diversi tra soggetti sani e soggetti affetti da disturbo neurocognitivo maggiore e comuni tra le tre demenze neurodegenerative; la metanalisi ha dimostrato una attivazione maggiore nei soggetti sani riferita all'area fusiforme dei volti nel lobo temporale e al culmen e declive nel cervelletto; i soggetti affetti da demenze neurodegenerative invece hanno dimostrato una attivazione maggiore in area parieto-occipitale dovuta a IPL, precuneo e corteccia extrastriata (BA19): questo secondo *cluster*, come già spiegato, è causato da un reclutamento compensatorio di diverse aree cerebrali per consentire ai pazienti di elaborare meglio i volti, soprattutto la valenza emotiva; ovviamente le singole tipologie di demenza neurodegenerativa presentano delle caratteristiche uniche descritte nel paragrafo 'differenze tra demenze neurodegenerative' che meritano di essere approfondite.

I risultati ottenuti sono in linea con altri studi che non sono stati inseriti tra gli 11 articoli idonei per la mancanza di uno o più dei criteri di selezione; tra questi studi è possibile citare Wood del 2011 in cui le aree ipoattive e iperattive riscontrate nei soggetti sani e affetti da demenza sono simili a quelle riscontrate nella presente metanalisi.

Il ruolo di alcune aree, FG e FFA, era prevedibile data la loro consolidata centralità nel processo di elaborazione visiva dei volti mentre è stato interessante scoprire anche altri aspetti meno noti: in primis il diversificato ruolo del cervelletto, notoriamente associato ad aspetti motori; le ricerche nelle neuroscienze degli ultimi anni stanno mettendo in luce come possa essere implicato anche in compiti socio-cognitivi, nel caso specifico dei volti, il ruolo nei processi di attribuzione della valenza emotiva; in secundis l'abilità di adattamento del cervello in situazioni di criticità in cui ricorre a strategie compensatorie per

elaborare la realtà; come dimostra l'iperattività riscontrata in aria parietale nei soggetti con demenza.

Capire i processi di elaborazione dei volti sia in soggetti sani sia in pazienti affetti da demenza permette di conoscere meccanismi cerebrali alla base del vivere sociale dell'uomo; queste conoscenze possono servire a sviluppare strategie riabilitative nuove e, sapendo le criticità in cui va incontro il paziente, è possibile entrare al meglio in relazione con quest'ultimo e essere di supporto ai *caregiver*, informandoli delle cause retrostanti la difficoltà del paziente nel riconoscere i propri cari.

BIBLIOGRAFIA

- Ambrosini, E. (2023). Neurodegenerazione – Le demenze e altre forme di demenza, Slides del corso di Neuropsicologia, Università degli Studi di Padova.
- American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association (A c. Di). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed). American Psychiatric Association.
- Amting, J. M., Greening, S. G., & Mitchell, D. G. (2010). Multiple mechanisms of consciousness: the neural correlates of emotional awareness. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(30), 10039–10047. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6434-09.2010>
- Benussi, A., Cantoni, V., Grassi, M., Brechet, L., Michel, C. M., Datta, A., Thomas, C., Gazzina, S., Cotelli, M. S., Bianchi, M., Premi, E., Gadola, Y., Cotelli, M., Pengo, M., Perrone, F., Scolaro, M., Archetti, S., Solje, E., Padovani, A., Pascual-Leone, A., ... Borroni, B. (2022). Increasing Brain Gamma Activity Improves Episodic Memory and Restores Cholinergic Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Annals of neurology*, 92(2), 322–334. <https://doi.org/10.1002/ana.26411>
- Beuriat, P.-A., Cristofori, I., Gordon, B., & Grafman, J. (2022). The shifting role of the cerebellum in executive, emotional and social processing across the lifespan. *Behavioral and Brain Functions*, 18(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s12993-022-00193-5>
- Canário, N. S., Jorge, L. P., Santana, I. J., & Castelo-Branco, M. S. (2023). Hemispheric Patterns of Recruitment of Object Processing Regions in Early Alzheimer's Disease: A Study Along the Entire Ventral Stream. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 91(3), 1151–1164. <https://doi.org/10.3233/JAD-220055>
- Cao, Q., Tan, C.-C., Xu, W., Hu, H., Cao, X.-P., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J.-T. (2020). The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Journal of Alzheimer's Disease, 73(3), 1157–1166. <https://doi.org/10.3233/JAD-191092>

Congresso Sindem Triveneto (2024). Malattia di alzheimer; presente e futuro degli strumenti diagnostico terapeuti e l'organizzazione territoriale

Dadario, N. B., & Sughrue, M. E. (2023). The functional role of the precuneus. *Brain*, 146(9), 3598–3607. <https://doi.org/10.1093/brain/awad181>

Devenney, E. M., Ahmed, R. M., & Hodges, J. R. (2019). Chapter 15—Frontotemporal dementia. In S. T. Dekosky & S. Asthana (A c. Di), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 167, pp. 279–299). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00015-7>

Donix, M., Jurjanz, L., Meyer, S., Amanatidis, E. C., Baeumler, D., Huebner, T., Poettrich, K., Smolka, M. N., & Holthoff, V. A. (2013). Functional imaging during recognition of personally familiar faces and places in Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 28(1), 72–80. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs093>

Foster, C., Zhao, M., Bolkart, T., Black, M. J., Bartels, A., & Bühlhoff, I. (2022). The neural coding of face and body orientation in occipitotemporal cortex. *NeuroImage*, 246, 118783. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118783>

Functional neural correlates of emotional expression processing deficits in behavioural variant frontotemporal dementia | JPN. (s.d.). Recuperato 29 febbraio 2024, da <https://www.jpn.ca/content/38/3/174.abstract>

Gale, S. A., Acar, D., & Daffner, K. R. (2018). Dementia. *The American Journal of Medicine*, 131(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>

Giannakopoulos, P., Gold, G., Duc, M., Michel, J.-P., Hof, P. R., & Bouras, C. (1999). Neuroanatomic correlates of visual agnosia in Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(1), 71–71. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.1.71>

Heilman, K. M. (2021). Chapter 5—Disorders of facial emotional expression and comprehension. In K. M. Heilman & S. E. Nadeau (A c. Di), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 183, pp. 99–108). Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822290-4.00006-2>

Jia, L., Du, Y., Chu, L., Zhang, Z., Li, F., Lyu, D., Li, Y., Li, Y., Zhu, M., Jiao, H., Song, Y., Shi, Y., Zhang, H., Gong, M., Wei, C., Tang, Y., Fang, B., Guo, D., Wang, F., ... Qiu, Q. (2020). Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: A cross-sectional study. *The Lancet Public Health*, 5(12), e661–e671.

[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30185-7)

Koch, G., Bonni, S., Pellicciari, M. C., Casula, E. P., Mancini, M., Esposito, R., Ponzio, V., Picazio, S., Di Lorenzo, F., Serra, L., Motta, C., Maiella, M., Marra, C., Cercignani, M., Martorana, A., Caltagirone, C., & Bozzali, M. (2018a).

Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 169, 302–311.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.048>

Koch, G., Bonni, S., Pellicciari, M. C., Casula, E. P., Mancini, M., Esposito, R., Ponzio, V., Picazio, S., Di Lorenzo, F., Serra, L., Motta, C., Maiella, M., Marra, C., Cercignani, M., Martorana, A., Caltagirone, C., & Bozzali, M. (2018b).

Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 169, 302–311.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.048>

Lee, T. M. C., Sun, D., Leung, M.-K., Chu, L.-W., & Keysers, C. (2013). Neural activities during affective processing in people with Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(3), 706–715.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.018>

Marshall, C. R., Hardy, C. J. D., Russell, L. L., Bond, R. L., Sivasathiseelan, H., Greaves, C., Moore, K. M., Augustus, J. L., van Leeuwen, J. E. P., Wastling, S. J., Rohrer, J. D., Kilner, J. M., & Warren, J. D. (2019). The functional neuroanatomy

of emotion processing in frontotemporal dementias. *Brain*, *142*(9), 2873–2887. Scopus. <https://doi.org/10.1093/brain/awz204>

Merriam, E. P., & Colby, C. L. (2005). Active Vision in Parietal and Extrastriate Cortex. *The Neuroscientist*, *11*(5), 484–493. <https://doi.org/10.1177/1073858405276871>

Olney, N. T., Spina, S., & Miller, B. L. (2017). Frontotemporal Dementia. *Dementia*, *35*(2), 339–374. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.008>

Palejwala, A. H., O'Connor, K. P., Milton, C. K., Anderson, C., Pelargos, P., Briggs, R. G., Conner, A. K., O'Donoghue, D. L., Glenn, C. A., & Sughrue, M. E. (2020). Anatomy and white matter connections of the fusiform gyrus. *Scientific Reports*, *10*(1), 13489. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70410-6>

Pihlajamäki, M., DePeau, K. M., Blacker, D., & Sperling, R. A. (2008). Impaired medial temporal repetition suppression is related to failure of parietal deactivation in Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *16*(4), 283–292. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318162a0a9>

Pihlajamäki, M., O'Keefe, K., O'Brien, J., Blacker, D., & Sperling, R. A. (2011). Failure of repetition suppression and memory encoding in aging and Alzheimer's disease. *Brain Imaging and Behavior*, *5*(1), 36–44. <https://doi.org/10.1007/s11682-010-9110-3>

Rombouts, S. A., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C. J., & Scheltens, P. (2005). Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Human brain mapping*, *26*(4), 231–239. <https://doi.org/10.1002/hbm.20160>

Rombouts, S. A. R. B., Damoiseaux, J. S., Goekoop, R., Barkhof, F., Scheltens, P., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2009). Model-free group analysis shows altered BOLD FMRI networks in dementia. *Human Brain Mapping*, *30*(1), 256–266. <https://doi.org/10.1002/hbm.20505>

Rossor, M. N., Fox, N. C., Mummery, C. J., Schott, J. M., & Warren, J. D. (2010). The diagnosis of young-onset dementia. *The Lancet Neurology*, *9*(8), 793–806. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70159-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70159-9)

Sauer, J., ffytche, D. H., Ballard, C., Brown, R. G., & Howard, R. (2006). Differences between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: An fMRI study of task-related brain activity. *Brain : A Journal of Neurology*, *129*(Pt 7), 1780–1788. <https://doi.org/10.1093/brain/awl102>

Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, *397*(10284), 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)

Schmahmann, J. D. (2019). The cerebellum and cognition. *The Cerebellum in Health and Disease*, *688*, 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>

Sun, J., De Winter, F.-L., Kumfor, F., Stam, D., Vansteelandt, K., Peeters, R., Sunaert, S., Vandenberghe, R., Vandebulcke, M., & Van den Stock, J. (2023). Neural compensation in manifest neurodegeneration: Systems neuroscience evidence from social cognition in frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*, *270*(1), 538–547. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11393-4>

Tampi, R. R., & Jeste, D. V. (2022). Dementia Is More Than Memory Loss: Neuropsychiatric Symptoms of Dementia and Their Nonpharmacological and Pharmacological Management. *American Journal of Psychiatry*, *179*(8), 528–543. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220508>

Valera-Bermejo, J. M., De Marco, M., Mitolo, M., Cerami, C., Dodich, A., & Venneri, A. (2021). Large-scale functional networks, cognition and brain structures supporting social cognition and theory of mind performance in prodromal to mild Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.766703>

Weiner, K. S., & Zilles, K. (2016). The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. *Special Issue: Functional Selectivity in Perceptual and*

Cognitive Systems - A Tribute to Shlomo Bentin (1946-2012), 83, 48–62.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.033>

Wood, J. S., Firbank, M. J., Mosimann, U. P., Taylor, J.-P., & O'Brien, J. T. (2011). Development of a novel fMRI compatible visual perception prototype battery to test older people with and without dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 24(2), 73–83.
<https://doi.org/10.1177/0891988711402348>

RINGRAZIAMENTI

‘Quando la vita ti dà dei limoni, fai del succo di pera e lascia tutti a bocca aperta’ – Po, leader spirituale della Valle della Pace.

Questo capitolo non chiude solo la tesi ma conclude un arco importante della mia vita; sono certo che ci saranno momenti altrettanto e più rilevanti ma i tre anni passati a Padova resteranno per sempre parte di me; sono cresciuto, maturato e ho imparato molto su chi sono.

Ho avuto la fortuna di conoscere delle persone meravigliose con cui ho condiviso dei ricordi indelebili: penso a Leo, l’uomo barbuto che dal balcone del B&B mi salutava il primo giorno che misi piede a Padova; a Fede che probabilmente si è già distratto al primo capitolo; a Celito che mi ha spronato a tornare a correre (sì, abbiamo corso una mezza maratona); ad Ale che spero non pianga leggendo.

Penso a tutto il gruppo di Spesse Tesle, dagli spritz prima della lezione di Castelli alle serate con le arepa, dalle mattine ai Tre Scalini prima degli esami a tutti noi fuori casa di Adele che dorme e non ci apre. Belle sia le sere passate a giocare a Rocket League con Nico e Celo sia quelle a farsi buttare fuori dall’Anima.

Penso a quei momenti in Toscana coi miei amici di sempre; alle serate sul terrazzo di Tommy a grigliare, al podcar di Betto e Noe e a quando sono stato costretto a farlo, alle chiacchierate di atletica con Gabri.

Ho tanti bei ricordi in mente che senza lo sforzo dei miei genitori non sarei riuscito ad avere; sarò sempre grato al loro duro lavoro e alla loro forza nell’affrontare le difficoltà della vita. Ringrazio i miei nonni non solo per il supporto in questi anni ma per tutto quello che hanno fatto e continuano a fare da quando sono nato.

Mio fratello merita il ringraziamento più importante tra tutti perché ha dovuto accettare la mia lontananza; lo ringrazio per tutte le volte che mi ha fatto soffocare dal ridere; senza il suo aiuto non sarei riuscito neanche a creare le tabelle della tesi. Sappi che sono ogni giorno più fiero di te e ci sarò sempre.

I ricordi più belli li devo al giorno in cui su un divanetto ho conosciuto Giulia, ai tentativi di parlare con lei a Natale nascosta dietro l'uomo barbuto, alle lezioni di Nucci passate a chiederle una penna, ai no che per me erano sì. Grazie per essermi vicina e per motivarmi ogni giorno a crescere; senza di te non avrei la consapevolezza che ho adesso e le mie giornate non avrebbero la stessa luce.

Grazie a chi ha letto la tesi,

fine.