

APRASSIA DEGLI ARTI NELLA SINDROME CORTICO-BASALE

Di

Silvia Musarra

Una tesi presentata per il titolo di Dottoressa di
Laurea Triennale, il 13/07/2020 presso il
Dipartimento di Scienze e Tecniche Psicologiche
all'Università degli Studi di Torino.

Indice

1 - Introduzione	2
1.1 - Degenerazione o sindrome cortico-basale	2
1.2 - Aprassia degli arti: breve introduzione e modelli interpretativi	3
2 - Sindrome cortico-basale e presentazione dell'aprassia degli arti	4
2.1 - Caratteristiche cliniche	4
2.1.1 - Caratteristiche extrapiramidali	5
2.1.1.1 - Parkinsonismo	5
2.1.1.2 - Distonia	5
2.1.1.3 - Mioclonia	5
2.1.1.4 - Altre caratteristiche extrapiramidali	5
2.1.2 - Caratteristiche corticali	6
2.1.2.1 - Aprassia degli arti	6
2.1.2.2 - Fenomeno della mano aliena	6
2.1.2.3 - Deficit sensoriale corticale	7
2.1.2.4 - Altre caratteristiche corticali	7
2.2 - Criteri diagnostici	7
2.2.1 - Criterio di Armstrong	8
3 - Localizzazione anatomica dell'aprassia in relazione alla sindrome cortico-basale	9
3.1 - Degenerazioni corticali	9
3.1.1 - Ruolo dell'emisfero destro e sinistro	10
3.2 - Degenerazioni sottocorticali	10
4 - Compromissioni nei compiti motori in pazienti con sindrome cortico-basale	11
4.1 - Modalità di test	12
4.1.1 - Pantomima	12
4.1.2 - Imitazione	13
4.1.3 - Uso di oggetti	13
4.4 - Gestii transitivi, intransitivi e non rappresentativi	13
4.5 - Test di screening	14
5 - Conclusione	16
Bibliografia	16

1 - Introduzione

La degenerazione cortico-basale (CBD: Cortico-Basal Degeneration), o sindrome di Rebeiz, fu scoperta per la prima volta nel 1968 da Rebeiz, Kolodny e Richardson. Durante l'esame clinico di tre pazienti adulti, i ricercatori individuaronò la presenza di una patologia neurologica caratterizzata da deficit di movimenti muscolari, attività motorie involontarie e facoltà mentali inizialmente preservate. L'esame post-mortem portò alla scoperta di una nuova malattia che i ricercatori chiamarono "degenerazione corticodentatonigrale con acromatismo neuronale" (Rebeiz et al., 1968).

La CBD fa parte di un gruppo di patologie detto "Parkinsonismi Plus", definiti in tal modo perché presentano segni e sintomi che richiamano la malattia di Parkinson, da cui appunto prendono il nome. Tali patologie, tuttavia, hanno una diversa progressione rispetto a quella seguita dalla malattia di Parkinson; inoltre, possono essere causate da malattie di altro tipo e presentano solitamente un segno o sintomo in più rispetto a quest'ultima.

La CBD è una malattia neurodegenerativa molto rara, che colpisce solo l'1% dei pazienti ai quali è stato clinicamente diagnosticato parkinsonismo (Stamenova et al., 2009). È una sindrome asimmetrica, acinetico-rigida¹, caratterizzata da degenerazione progressiva di alcune aree cerebrali, in particolare della corteccia cerebrale frontale, parietale e dei gangli della base (Dickson et al., 2002). Con la progressione della malattia, i pazienti tendono a presentare, non solo compromissione degli aspetti motori, ma anche degli aspetti cognitivi (Mathew R., 2012).

L'età media alla quale i pazienti possono presentare i sintomi tipici dell'insorgenza di tale patologia è di 63 (SD 7,7) anni e la durata media della malattia è di 8 (SD 2,6) anni (Wenning et al., 1998). La distribuzione per genere della CBD è un elemento discordante fra molteplici studi: alcuni evidenziano una prevalenza maggiore della malattia nelle donne (Stover et al., 2001), mentre altri studi suggeriscono che non esista alcuna differenza di genere (Togasaki et al., 2000).

1.1 - Degenerazione o sindrome cortico-basale

Nella maggior parte degli studi condotti su questo tipo di patologia i ricercatori non si riferiscono ad essa come CBD, ma spesso usano il termine "sindrome cortico-basale" (CBS: Cortico-Basal Syndrome). La differenza tra le due espressioni si basa sul tipo di analisi a cui si fa riferimento: si parla di CBD quando viene eseguita un'analisi istologica sul paziente, mentre si fa riferimento a CBS quando si prende in considerazione il semplice quadro sintomatologico che presenta tipicamente la CBD e non vi è alcuna conferma patologica della diagnosi.

Dal momento che in molti degli studi esaminati, la patologia non è confermata da un esame istopatologico, in questo lavoro verrà presa in considerazione anche la CBS.

Ciò che caratterizza la CBS, come suggerito da Boeve, Lang e Litvan (2003), è la presenza di almeno una disfunzione corticale, come ad esempio l'aprassia ideomotoria, il fenomeno degli arti alieni, la perdita sensoriale corticale o l'eminoglect visivo o sensoriale, insieme alla presenza di una disfunzione extrapiramidale.

1.2 - Aprassia degli arti: breve introduzione e modelli interpretativi

È stato verificato che i disturbi motori sono i primi ad essere osservati nei pazienti con CBS e fra questi il più comune è l'aprassia ideomotoria, o aprassia degli arti (Graham et al., 2003). Tuttavia, vi è un

¹ Una sindrome acinetico-rigida è una malattia caratterizzata da bradicinesia, rigidità muscolare, instabilità posturale e tremore.

numero limitato di studi che si concentrano sulla discussione dei modelli di deficit per l'aprassia degli arti nella CBD. Molteplici motivi sono causa di questa carenza di paradigmi:

- Nonostante la patologia sia stata riconosciuta da più di 40 anni, i criteri diagnostici clinici per la CBD sono stati delineati solamente nel 1994, da Lang et al.
- Il numero ridotto di pazienti che presentano tale disturbo limita la possibilità di eseguire studi su larga scala, rendendo, quindi, più complesso e arduo lo sviluppo di un modello di deficit specifico per l'aprassia nella CBS.
- Le valutazioni del sistema prassico nei pazienti con aprassia degli arti non sono standardizzate, ma differiscono per numerosità del campione, età del paziente, arti esaminati, insorgenza della malattia, modalità di compiti richiesti, ecc. Queste incongruenze rendono difficile lo studio completo dell'aprassia degli arti, in quanto i risultati dei test risultano poco confrontabili tra di loro (Stamenova et al., 2009).

L'aprassia degli arti è uno dei tipi di aprassia più riconosciuto e, nonostante venga definita come l'incapacità di eseguire movimenti specializzati, essa non è causata da deficit sensomotori o da deficit di comprensione. Solitamente si verifica a seguito di lesioni parietali sinistre, anche se spesso si può riscontrare a causa di lesioni extrapiramidali.

L'aprassia fu osservata per la prima volta da John Hughlings Jackson, nel 1861, in pazienti affetti da afasia², i quali mostravano incapacità di eseguire semplici movimenti degli arti (Pearce J.M., 2009). Tuttavia, egli non attribuì a tale disturbo il nome con cui è ancora riconosciuto.

Ad oggi sono presenti diversi modelli interpretativi che spiegano il comportamento di tale fenomeno e la sua evoluzione, ipotizzando le strutture interne coinvolte nella manifestazione comportamentale di questo disturbo. Nella Figura 1 vengono specificati i principali modelli interpretativi elaborati dal 1900 fino a quello sviluppato da Buxbaum.

Hugo Karl Liepmann fu il primo a introdurre il termine "aprassia" nel 1900, distinguendone i molteplici tipi (ideomotoria, ideativa e cinetica), i quali possono colpire aree diverse di associazione della corteccia cerebrale. Liepmann sosteneva che la rappresentazione di un'azione fosse immagazzinata nelle aree corticali sensomotorie sinistre, da cui raggiungeva le aree motorie primarie sinistre, o destre, tramite il corpo calloso, permettendo l'esecuzione del movimento. Secondo il ricercatore, i soggetti con aprassia degli arti presentavano un'interruzione delle connessioni fronto-parietali tra i due emisferi, che causava quindi un deficit nell'esecuzione del movimento (Pearce J.M., 2009).

Geschwind, in seguito, definì l'aprassia degli arti come una sindrome da disconnessione tra le aree motorie e le aree concettuali. Tale disconnessione, che coinvolgeva in particolare il giro sopramarginale, il quale si trova tra l'area di Wernicke e la corteccia frontale, sarebbe la causa di una compromissione nell'esecuzione dei movimenti (Geschwind, 1965).

Nel 1982, De Renzi e Faglioni suggerirono un modello nel quale il centro prassico veniva situato nel lobo parietale sinistro, il quale era connesso alla corteccia premotoria sinistra. Secondo tale modello, l'aprassia sarebbe causata da una disconnessione tra le aree che processano l'informazione e le aree in cui il movimento viene programmato (De Renzi et al., 1982).

² L'afasia è un disturbo del linguaggio che compromette la capacità di comprensione e/o di espressione delle parole.

Heilman e colleghi, nel 1997, proposero l'esistenza di due componenti all'interno del modello di prassi: una di esecuzione e produzione (anteriore) e l'altra concettuale-rappresentativa (posteriore). Secondo questo modello, la rappresentazione dell'azione è immagazzinata nel lobo parietale inferiore sinistro; per eseguire un movimento, il segnale viene mandato alla corteccia premotoria, la quale è situata nel lobo frontale (anteriore). Secondo Heilman e Rothi, quindi, un danno alle aree anteriori provocherebbe un deficit delle componenti di esecuzione e produzione dei movimenti (Heilman et al., 1997).

Infine, Buxbaum (2001) propose un modello di prassi nel quale le rappresentazioni delle azioni sono immagazzinate nel lobo parietale inferiore. Di conseguenza, danni subiti a tale area provocherebbero la compromissione del riconoscimento e della produzione di azioni specializzate (Buxbaum, 2001).

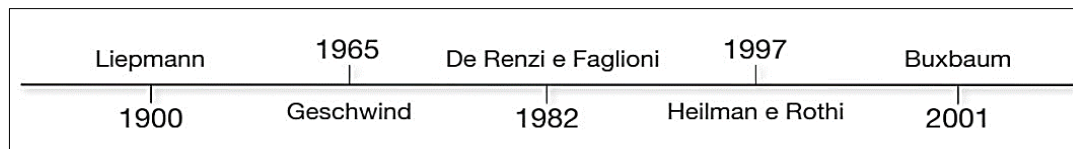


Figura 1 - Linea del tempo dei modelli interpretativi per l'aprassia degli arti.

2 - Sindrome cortico-basale e presentazione dell'aprassia degli arti

2.1 - Caratteristiche cliniche

La classica presentazione clinica della CBD è contraddistinta da una disfunzione motoria asimmetrica progressiva, la quale presenta sintomi quali rigidità, mioclonia e fenomeno della mano aliena, inizialmente in uno specifico arto. In seguito, la malattia si estende anche ad altri arti e può influenzare l'andatura e le funzioni cognitive (Armstrong R.A., 2016).

2.1.1 - Caratteristiche extrapiramidali

Le caratteristiche extrapiramidali della CBD emergono sin dalla comparsa della malattia e sono le più comuni manifestazioni registrate nei pazienti. Includono alcune funzioni motorie tra cui Parkinsonismo, distonia e mioclonia.

2.1.1.1 - Parkinsonismo

Le manifestazioni parkinsoniane più comuni nei casi di CBD sono rigidità asimmetrica e bradicinesia di un arto. La rigidità asimmetrica degli arti rappresenta uno dei primi sintomi gravi che si registrano all'inizio della patologia nella maggior parte dei pazienti e mostra un notevole peggioramento con il progredire della patologia.

La bradicinesia di un arto, invece, è un disturbo contraddistinto dalla difficoltà ad iniziare un movimento (Grijalvo-Perez e Litvan, 2014).

Inoltre, sempre correlato al parkinsonismo, un ulteriore criterio di inclusione che caratterizzerebbe la CBD è la reattività alla levodopa, un amminoacido utilizzato per la produzione di dopamina e presente in quantità minore nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson. Nei pazienti con CBD, una terapia a base di levodopa può presentare un valido approccio e mostrare miglioramenti temporanei. Tuttavia, una risposta sostenuta a tale cura (oltre 2 anni) è rara (Constantinescu et al., 2007) e suggerisce, piuttosto, una diagnosi di Parkinson (Chahine et al., 2014).

2.1.1.2 - Distonia

Un'altra delle classiche caratteristiche della CBD è la distonia. Tale disturbo è presente già dai primi due anni della malattia e viene descritto come "distonia focale", poiché compromette principalmente gli arti superiori (Grijalvo-Perez e Litvan, 2014). Il paziente che mostra distonia focale tende ad

assumere posizioni bizzarre del braccio per tempi prolungati e si possono osservare anche contrazioni muscolari, estensioni forzate o torsioni.

2.1.1.3 - Mioclonia

Infine, un'altra caratteristica extrapiramidale generalmente descritta in pazienti con CBD è la mioclonia, un breve ed involontario spasmo del muscolo o di un gruppo di muscoli, che tende ad essere focalizzato in un arto superiore. Tale fenomeno viene solitamente definito "mioclonia sensibile allo stimolo", dal momento che è più evidente nell'azione volontaria o in risposta alla stimolazione sensoriale (Ling et al., 2010).

2.1.1.4 - Altre caratteristiche extrapiramidali

Altri disturbi motori extrapiramidali che potrebbero essere osservate sono: disartria³, squilibrio posturale, caratteristiche del motoneurone superiore, anomalie del movimento oculare, aumento della latenza saccadica⁴ e paralisi sopranucleare dello sguardo (Mendez e Cummings, 2006).

2.1.2 - Caratteristiche corticali

Oltre alle caratteristiche extrapiramidali sopra descritte, nella CBD vengono comunemente osservati anche alcuni segni corticali, tra cui i più importanti sono: aprassia degli arti, fenomeno della mano aliena e perdita sensoriale corticale.

2.1.2.1 - Aprassia degli arti

L'aprassia è uno dei sintomi principali della CBD, compreso in tutti i criteri diagnostici elaborati finora. Esistono diversi tipi di aprassia, tuttavia, l'aprassia ideomotoria è la forma più descritta di aprassia nella CBD ed è caratterizzata dall'incapacità di esecuzione di un movimento quando viene richiesto su comando verbale o eseguito su imitazione.

Da un'analisi della frequenza di caratteristiche corticali in pazienti con CBD osservati nelle banche del cervello⁵ e in studi che presentavano un campione di almeno 5 casi presentanti CBD, eseguita da Armstrong et al. (2013), è stato concluso che 46/102⁶ (45%) dei casi presenta aprassia degli arti sin dall'insorgere della malattia; mentre nell'81/142 (57%) l'aprassia degli arti viene diagnosticata durante la progressione della malattia.

Oltre all'aprassia degli arti, sono state descritte anche l'aprassia ideativa e l'aprassia buccofaciale. La prima è caratterizzata dall'incapacità di utilizzo di oggetti presentati visivamente, nonostante il riconoscimento di questi ultimi, mentre la seconda è legata all'impossibilità del paziente di eseguire gesti con i muscoli della bocca, degli organi interni della bocca e della faccia. Questi ultimi due tipi di aprassia tendono a manifestarsi raramente nella CBD e, quando si manifestano, ciò avviene solamente negli stadi avanzati della malattia (Leiguarda et al., 2000).

³ La disartria è un disturbo motorio del linguaggio, caratterizzato dalla compromissione della comunicazione verbale. È differente dall'afasia, in quanto quest'ultimo è un disturbo del contenuto del linguaggio, mentre la disartria è la scarsa capacità di articolazione dei fonemi.

⁴ La latenza di una saccade è il tempo che intercorre tra la comparsa del bersaglio e l'inizio della saccade, cioè il movimento rapido dell'occhio. In media, la latenza saccadica è di circa 225 ms.

⁵ Le banche del cervello sono un "deposito fruttifero" di tessuto cerebrale di soggetti noti e valutati in vita, utilizzabili per scopi scientifici.

⁶ Il denominatore rappresenta il numero totale di casi in cui è menzionato se l'aprassia è presente o meno; il numero totale di casi analizzati è di 209, ma non tutti contengono informazioni sulla presenza dei sintomi della malattia.

La valutazione della presenza di aprassia degli arti nei pazienti con CBD risulta particolarmente difficile, soprattutto se i soggetti hanno già sviluppato altre manifestazioni motorie tipiche della CBD, come rigidità degli arti, distonia e mioclonia. Sicuramente, una valutazione sistematica dell'aprassia può facilitare la diagnosi differenziale tra i pazienti con CBS o con altre sindromi cliniche simili.

2.1.2.2 - Fenomeno della mano aliena

Il fenomeno della mano aliena è un'altra caratteristica corticale tipicamente associata alla CBD. Questa manifestazione viene descritta dai pazienti come una sensazione di estraneità e una mancanza di controllo sui movimenti dell'arto interessato. La mano aliena del paziente spesso si muove contro il volere del soggetto, quando egli è impegnato nell'esecuzione di movimenti con la mano sana e, nelle circostanze peggiori, può interferire con quest'ultima, impedendone i movimenti ed in alcuni casi può persino portare ad atti di autolesionismo. La comparsa di questo fenomeno si sviluppa durante il decorso della malattia e generalmente colpisce gli arti superiori (Bak e Hodges, 2008).

2.1.2.3 - Deficit sensoriale corticale

Infine, il deficit sensoriale corticale consiste nella perdita isolata della sensazione di discriminazione, che può coinvolgere una o più parti del corpo (Grijalvo-Perez e Litvan, 2014). I pazienti perdono l'abilità di riconoscere un oggetto familiare (ad es. matita, chiave) posto sul palmo della mano o un simbolo (ad es. numero, lettera) tracciato sul dorso della mano.

2.1.2.4 - Altre caratteristiche corticali

Gli altri disordini corticali che si possono riscontrare, soprattutto nell'avanzamento della malattia, in pazienti con CBD sono (Mathew et al., 2012): disturbi del linguaggio, deficit visuospaziali, deterioramento cognitivo, cambiamenti del comportamento e deficit neuropsichiatrici.

Nella maggior parte dei casi studiati, l'aprassia degli arti, il fenomeno dell'arto alieno, la perdita sensoriale corticale e altre caratteristiche corticali coinvolgono inizialmente lo stesso lato del corpo colpito da rigidità, mioclonia e dagli altri segni motori (Bak e Hodges, 2008). In seguito, con lo sviluppo dei vari sintomi della patologia, si possono estendere anche le parti del corpo colpite da tali fenomeni.

2.2 - Criteri diagnostici

Nel corso degli anni sono stati proposti diversi set di criteri diagnostici, i quali si concentrano principalmente sullo spettro fenotipico⁷ della CBD. Tra tutti, i più riconosciuti sono: i criteri di Lang et al. (1994), i criteri di Boeve et al. (2003) e quelli di Bak e Hodges (2009).

Questi set di criteri presentano alcune caratteristiche in comune tra loro. Infatti, tutti e tre concordano sul fatto che la CBS, cioè la classica presentazione clinica della CBD, sia caratterizzata dalla presenza di una disfunzione corticale, come aprassia ideomotoria, fenomeno degli arti alieni, perdita sensoriale corticale o, e di una disfunzione extrapiramidale, come rigidità, mioclonia o distonia. Nonostante ciò, nessuno dei tre criteri specifica in quale fase della patologia dovrebbero presentarsi tali caratteristiche.

Dopo aver illustrato le somiglianze, è importante sottolineare anche alcune differenze fra i tre criteri. I criteri di Lang, a differenza dei criteri di Boeve e di Bak, non danno importanza al momento dell'insorgenza e alla progressione della malattia. Inoltre, i criteri di Bak considerano ugualmente rilevanti nella valutazione della patologia le caratteristiche cognitive ed extrapiramidali. Infine, i criteri

⁷ Per spettro fenotipico si intendono sia le anomalie osservate nel singolo individuo, sia tutte le altre anomalie che si potrebbero notare perché descritte come associate alla patologia.

di Lang includono alcuni elementi distintivi che, se presenti, escluderebbero il soggetto dalla diagnosi di CBS. (Mathew et al., 2012).

A causa delle varie discrepanze tra i metodi di diagnosi della CBS, risulta difficile stabilire quale fra questi criteri sia il più valido e affidabile nella diagnosi di CBS.

2.2.1 - Criterio di Armstrong

Nel 2013, Armstrong et al. hanno introdotto un nuovo criterio diagnostico, basato su un'attenta analisi critica della letteratura degli studi patologici clinici della CBD e sulla raccolta di dati originali dalle banche del cervello, che raccoglie tutti i diversi fenotipi e le varie sindromi cliniche che la CBD può presentare.

Tale revisione ha, inoltre, suggerito che la CBD può essere associata anche ad altre sindromi cliniche diverse dalla classica CBS. Da un esame di 210 casi di CBD, raccolti dalla letteratura, sono emersi 4 fenotipi clinici associati a tale patologia (Armstrong et al., 2013):

- CBS (probabile e possibile);
- FBS (Frontal Behavioral-spatial Syndrome): sindrome comportamentale spaziale frontale;
- naPPA (Nonfluent/Agrammatic variant of Primary Progressive Aphasia): variante non fluida/agrammatica dell'afasia progressiva primaria;
- PSPS (Progressive Supranuclear Palsy Syndrome): sindrome della paralisi sopranucleare progressiva.

Tramite le analisi effettuate da Armstrong et al. (2013) sui molteplici studi raccolti, è stato possibile combinare i fenotipi clinici di CBD per ottenere due set di criteri diagnostici: criteri di ricerca clinica per probabile CBD (cr-CBD) e criteri per possibile CBD (p-CBD).

Per la diagnosi di probabile CBD, l'età del paziente all'insorgenza della malattia deve avere un'età minima di 50 anni e nella storia familiare del soggetto non deve essere presente una malattia neurodegenerativa simile o una mutazione genetica della proteina tau. Delle quattro sindromi sopra elencate, l'unica che non può essere inclusa in questo tipo di diagnosi è la PSPS.

La diagnosi di possibile CBD, invece, è meno restrittiva. Non richiede alcuna età minima di insorgenza ed è consentita una storia familiare positiva o una mutazione genetica della proteina tau. La diagnosi di possibile CBD raccoglie chiaramente un campione più ampio di pazienti, fra i quali potrebbero anche essere inclusi dei falsi positivi. Nella classificazione di possibile CBD vengono incluse la FBS, la PSPS e il possibile fenotipo CBS.

In seguito, i criteri di Armstrong sono stati esaminati da altri ricercatori, i quali hanno concluso che la sensibilità e la specificità di tali criteri clinici non sono sufficientemente accurati per la diagnosi della CBD (Constantinides et al., 2019).

I criteri di Armstrong hanno ampliato i fenotipi clinici della CBD, ma presentano un basso livello di probabilità di diagnosticare accuratamente la malattia. Come dimostrato da diversi ricercatori (Alexander et al., 2014; Ouchi et al., 2014), potrebbe essere più efficace concentrarsi sugli studi che supportano l'uso di biomarcatori per la determinazione della patologia di base in pazienti che presentano CBS, inclusi biomarcatori di neuroimaging o biochimica dei fluidi cerebrospinali combinati ai dati clinici.

3 - Localizzazione anatomica dell'aprassia in relazione alla sindrome cortico-basale

Per comprendere la correlazione esistente tra l'aprassia degli arti e la CBS è fondamentale conoscere l'organizzazione della percezione e della produzione di movimenti a livello cognitivo e neuroanatomico. I modelli cognitivi del sistema prassico sono già stati elencati sopra (Liepmann, 1861; Geschwind, 1965; De Renzi et al., 1982; Heilman et al., 1997; Buxbaum, 2001), ma, nonostante questi importanti contributi, non sono ancora ben definiti i correlati neuroanatomici colpiti nell'aprassia quando viene riscontrata in un paziente con CBS (Burrell et al., 2014).

Le strutture cerebrali che risultano implicate nella generazione dell'aprassia degli arti sono molteplici: il lobo parietale sinistro, i circuiti fronto-parietali e la corteccia motoria e premotoria, così come la sostanza bianca e i gangli della base, tra cui il nucleo caudato e la substantia nigra.

3.1 - Degenerazioni corticali

Il lobo parietale ha un ruolo importante nell'integrazione delle informazioni propriocettive⁸ e sensoriali (Gottlieb et al., 2010). Una lesione a carico del lobo parietale inferiore sinistro, il quale generalmente è considerato l'emisfero dominante, produce una disfunzione della discriminazione, del riconoscimento e della produzione di gesti.

Una lesione di tale regione rappresenta un ruolo chiave anche nello sviluppo della CBS (Lee et al., 2014); infatti, un danno alla corteccia parietale è causa di alcuni sintomi corticali tipici tra cui alterazioni saccadiche, fenomeno della mano aliena, deficit sensoriale corticale e disturbi del linguaggio.

Molteplici studi, inoltre, hanno dimostrato che le rappresentazioni dei movimenti conosciuti sono situate nel lobo parietale, in particolare nell'emisfero sinistro, in quelle che sono chiamate le memorie motorie (Vingerhoets, 2014), per cui un danno a tale area comporta anche una compromissione della corretta esecuzione di movimenti familiari.

Oltre al lobo parietale, una caratteristica distintiva sia della CBS sia dell'aprassia degli arti è la degenerazione che interessa principalmente le aree di associazione fronto-parietale. Il coinvolgimento di quest'area è stato confermato sia da studi di neuroimaging strutturale e funzionale, i quali mostrano una maggiore ipoperfusione⁹ parietale e frontale bilaterale (Stamenova et al., 2014; Ukmar et al., 2003; Zhang et al., 2001), sia da esami patologici, che conducono alla neurodegenerazione asimmetrica (Dickson et al., 2002).

In particolare, l'aprassia degli arti è causata da una lesione che coinvolge la corteccia motoria e quella premotoria, entrambe situate nel lobo frontale posteriore e specializzate nella pianificazione e nell'esecuzione dei movimenti. Un danno a queste aree comporta la compromissione di programmazione dei movimenti specializzati, tipica dell'aprassia degli arti.

3.1.1 - Ruolo dell'emisfero destro e sinistro

Alla comparsa della patologia, le lesioni si possono concentrare principalmente in un solo emisfero (sinistro o destro), data anche la natura asimmetrica della CBS.

L'emisfero sinistro ha, come già detto, un ruolo principale nell'aprassia degli arti. I pazienti con lesione a tale emisfero presentano maggiori deficit nelle attività di esecuzione di gesti rispetto ai pazienti con

⁸ Le informazioni propriocettive sono segnali inviati al sistema nervoso circa la posizione del proprio corpo nello spazio e lo stato di contrazione dei propri muscoli, senza il supporto della vista.

⁹ L'ipoperfusione si riferisce a una diminuzione del livello di flusso sanguigno cerebrale (pressione arteriosa) nei tessuti del cervello, rispetto a una necessità momentanea del tessuto, necessaria a soddisfare le esigenze metaboliche.

lesione dell'emisfero destro. Tuttavia, molti studi di neuroimaging funzionale hanno confermato che le funzioni bilaterali coinvolte nelle attività di produzione gestuale sono molteplici, indipendentemente dalla mano dominante (Buxbaum et al., 2014). Inoltre, l'aprassia è stata osservata anche dopo lesioni focali, ad esempio ictus, o in seguito a condizioni neurodegenerative dell'emisfero destro; a dimostrazione che anche le strutture di destra possono processare movimenti specializzati (Gross e Grossman, 2008).

Questi dati sembrerebbero in contrasto con i vari studi che evidenziano invece la centralità dell'emisfero sinistro nel disturbo dell'aprassia. Tale discrepanza può avere diverse interpretazioni, una delle quali illustra come le attivazioni dell'emisfero destro nei compiti motori dimostrerebbero un'azione sinergica con le regioni dell'emisfero sinistro nell'elaborazione spaziomotoria (Buxbaum et al., 2014; Culham et al., 2006). Per cui, nonostante l'emisfero sinistro sia maggiormente implicato in alcuni compiti motori, diversi studi sostengono l'idea secondo cui entrambi gli emisferi contribuiscono alla prassi¹⁰.

3.2 - Degenerazioni sottocorticali

Oltre alle degenerazioni corticali, le lesioni sottocorticali contribuiscono all'aprassia degli arti nella CBS. Infatti, la CBS è un disturbo causato anche da lesioni e disturbi dei gangli della base.

I gangli della base sono coinvolti nelle funzioni di direzione del movimento dell'arto, nelle rappresentazioni delle sequenze di azione e nell'integrazione dei feedback visivi e propriocettivi nei circuiti fronto-parietali.

Molti studi affermano che una disfunzione dei gangli della base non causerebbe direttamente aprassia, ma, come evidenziato da Leiguarda (2001), una combinazione di tali deficit con le componenti corticali sopra elencate porterebbe a gravi manifestazioni di aprassia degli arti.

Inoltre, in una metanalisi di Pramstaller e Marsden (1996) è stato mostrato che le sole lesioni del talamo e del putamen, senza correlazioni con altre lesioni sottocorticali, sono raramente associate a pazienti affetti da aprassia; invece, danni alla capsula interna e alla sostanza bianca periventricolare o peristriatale¹¹, interrompendo le fibre di associazione del fascicolo longitudinale superiore¹² e delle connessioni frontostriatali¹³, sono più comunemente correlate ad aprassia.

La sostanza bianca gioca quindi una parte fondamentale nell'origine dell'aprassia degli arti. Infatti, le lesioni della sostanza bianca a livello parietale producono un'interruzione delle connessioni tra aree corticali e aree sottocorticali ed insieme alle lesioni del nucleo caudato provocherebbero un danno permanente e grave di aprassia degli arti (Leiguarda, 2001).

Infine, come esaminato da Mackenzie (2005), l'accumulo della proteina tau è stato in precedenza mostrato nei tratti di sostanza bianca nelle aree corticali coinvolte nello sviluppo della CBD. L'eccessiva presenza di questa proteina contribuirebbe ulteriormente ai deficit del sistema prassico.

In conclusione, la CBS presenta un quadro clinico distintivo, tuttavia l'iniziale manifestazione che si può osservare nella disfunzione dei gangli della base potrebbe confondere nella valutazione, portando così alla diagnosi di altre sindromi acinetico-rigide. Per questo motivo, è importante condurre delle analisi

¹⁰ Il sistema prassico si occupa della coordinazione e del movimento intenzionale, diretto a un fine.

¹¹ La sostanza bianca periventricolare è localizzata intorno alla cavità presente nell'organo, denominata ventricolo; quella peristriatale, invece, è localizzata intorno al nucleo della base.

¹² Il fascicolo longitudinale superiore è una fibra di associazione che collega i quattro lobi tra di loro.

¹³ Le connessioni frontostriatali sono circuiti neurali che collegano il lobo frontale con i gangli della base.

differenziali in modo da poter trovare dei sintomi, come l'aprassia degli arti, fondamentali per una corretta diagnosi di CBS (Rebeiz et al., 1968; Gibb et al., 1989).

Nonostante le varie aree corticali e sottocorticali danneggiate dalla CBS, una bassa percentuale di pazienti potrebbe non sviluppare aprassia. Tale fenomeno può essere spiegato dal fatto che l'aprassia si verifica in particolare quando è presente una combinazione di lesioni dei circuiti dedicati alla trasformazione sensomotoria e alla programmazione dei movimenti (componenti corticali), e dei circuiti sottocorticali, implicate nelle connessioni con la corteccia. Gli esempi più gravi di aprassia degli arti, infatti, sono osservati in quei pazienti che presentano una lesione a carico dei gangli della base e della corteccia fronto-parietale (Leiguarda et al., 2000).

4 - Compromissioni nei compiti motori in pazienti con sindrome cortico-basale

La CBS è, in sintesi, un disordine del movimento che risulta da una lesione di aree corticali e sottocorticali. Nello specifico, nei criteri di diagnosi per la CBS è incluso un particolare tipo di disordine del movimento volontario, cioè l'aprassia degli arti.

L'aprassia degli arti è caratterizzata dall'incapacità di imitare gesti e/o di eseguire delle pantomime; quest'ultima consiste nella dimostrazione mimica dell'uso di un oggetto o di una sequenza di azioni con un oggetto.

Nel 1996, Roy propose un modello di elaborazione delle informazioni costituito da tre sistemi distinti, come mostrato nella Figura 2¹⁴: un sistema sensoriale/percettivo, un sistema concettuale e un sistema di produzione. Il sistema sensoriale/percettivo si occupa di elaborare le informazioni ricevute dall'ambiente, le quali possono essere visive, uditive o tattili. Il secondo sistema è deputato alla memorizzazione delle conoscenze dei gesti riguardanti le azioni e l'uso di strumenti e oggetti. Infine, il sistema di produzione si suddivide in altri sottosistemi, che insieme si occupano della selezione della risposta, della generazione di immagini, della memorizzazione della memoria di lavoro e dell'organizzazione della risposta e controllo del movimento.

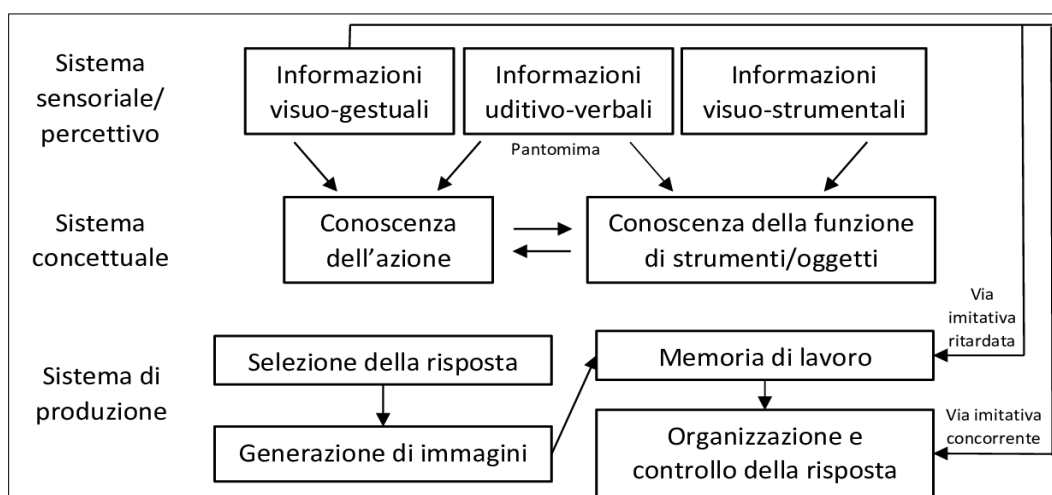


Figura 2 - Modello produttivo-concettuale della prassi di Roy (1996).

¹⁴ Stamenova V., Roy E., Black S. (2009). *A Model-Based Approach to Understanding Apraxia in Corticobasal Syndrome*. Tradotto da Musarra Silvia.

Una lesione ad una di queste vie si traduce in un modello specifico di deficit prassico. È, perciò, necessario eseguire una valutazione approfondita delle varie prestazioni gestuali in diverse modalità e per molteplici tipi di gesti, in modo da poter determinare quale particolare sistema di prassi è stato colpito.

Dato che la CBS è una patologia neurodegenerativa progressiva, col tempo tende a colpire anche le funzioni cognitive e, di conseguenza, diminuisce la facoltà dei pazienti di comprendere e di poter eseguire dei compiti complessi. È importante, quindi, valutare i pazienti nei compiti prassici, oltre che nei test cognitivi e neuropsicologici, all'insorgere della patologia.

4.1 - Modalità di test

Il modo più efficace per la valutazione dell'aprassia degli arti include un esame neurologico completo e l'analisi di specifiche modalità di test, tra cui pantomima, imitazione e uso di oggetti. Nell'esame clinico di un paziente dovrebbero essere inclusi anche compiti che richiedono l'utilizzo della conoscenza concettuale e della semantica dell'azione in modo da poter valutare dettagliatamente tutti i componenti del modello della prassi di Roy (Foundas e Duncan, 2019).

4.1.1 - Pantomima

Per quanto riguarda la pantomima, durante l'esame di valutazione, viene chiesto ai pazienti di eseguire un'azione tramite comando verbale o imitazione (Stamenova et al., 2009). Nella condizione di comando verbale, l'esaminatore chiede al paziente, ad esempio, di mostrare come quest'ultimo farebbe uso di una caraffa per versare da bere in un bicchiere. Per poter eseguire la corretta sequenza di movimenti, il paziente deve avere una conoscenza dell'oggetto in questione, dell'azione che gli è stata richiesta di eseguire e, soprattutto, deve essere in grado di trasformare la conoscenza del movimento in azione vera e propria.

Per valutare la pantomima per imitazione, invece, l'esaminatore mostra al paziente un gesto e gli chiede di eseguirlo in concomitanza all'esaminatore (imitazione concorrente) o dopo che la dimostrazione è stata completata (imitazione con ritardo). L'esaminatore può, ad esempio, imitare l'utilizzo di uno spazzolino da denti, fingendo di tenerlo tra le mani e richiedendo al soggetto di imitarlo. Uno degli errori più comuni in questo tipo di compiti è rappresentato dalla tendenza del paziente all'utilizzo di una parte del corpo come se fosse l'oggetto in questione. Nell'esempio precedente, il soggetto farebbe utilizzo di una delle proprie dita come se fosse lo spazzolino.

La pantomima per comando verbale e per imitazione implica che il sistema sensoriale/percettivo e il sistema concettuale, ipotizzati da Roy, non siano lesionati.

4.1.2 - Imitazione

Per quanto riguarda l'imitazione, il paziente può eseguire un'azione grazie a due possibili vie. Una via indiretta, secondo la quale il paziente riconosce il gesto che gli viene mostrato, recuperando la rappresentazione di tale gesto dalla memoria concettuale e riproducendola come avviene nella pantomima; oppure, tramite una via diretta in cui il paziente non riconosce il gesto, per cui, al fine di riprodurre il movimento con successo, utilizza unicamente le vie visive (Tessari et al., 2007). Quest'ultima via viene sempre usata per l'imitazione di gesti non rappresentativi, ossia quei gesti che non veicolano alcun significato.

Anche nella condizione di imitazione classica, può essere richiesto al paziente di ripetere il gesto eseguito dall'esaminatore in concomitanza o subito dopo che il gesto gli è stato mostrato. In un esame clinico, è importante analizzare il paziente durante entrambi i tipi di imitazione in modo da comprendere in quale livello del sistema di produzione siano presenti i deficit. Come afferma Roy (1996), se è presente una compromissione nell'imitazione sia concorrente che ritardata, allora i deficit

derivano da lesioni nell'analisi delle informazioni visive. Se, invece, il paziente non è in grado di imitare con ritardo, ma riesce in simultanea con l'esaminatore, allora è presente un danno nella codifica delle informazioni nella memoria di lavoro. Infine, se il paziente riesce a imitare solamente con ritardo rispetto all'esaminatore, il danno è presente a livello dell'organizzazione e del controllo della risposta.

Inoltre, se il paziente presenta problemi sia nei compiti di imitazione che in quelli di pantomima, allora i deficit nel sistema di produzione sono a livello dell'organizzazione e del controllo della risposta.

4.1.3 - Uso di oggetti

L'ultima modalità di gesti riguarda l'uso di oggetti o strumenti reali. In questa modalità viene valutata la capacità dei pazienti di riconoscere e saper utilizzare degli oggetti veri e propri. Nel setting clinico l'esaminatore fornisce degli strumenti reali e chiede al paziente di far uso dello strumento in questione. L'esaminatore, ad esempio, può fornire al paziente una penna e chiedergli di porre la sua firma su un foglio.

Quest'ultimo compito è particolarmente importante e non deve essere escluso dalla valutazione in quanto questa è la condizione più intrinsecamente collegata all'utilizzo quotidiano di oggetti di vita quotidiana; permette, quindi, di comprendere l'influenza dell'aprassia degli arti nella vita del paziente (Stamenova et al., 2009).

4.4 - Gesti transitivi, intransitivi e non rappresentativi

Oltre a testare i pazienti sulle modalità di gesti possibili (pantomima, imitazione, uso di oggetti), l'esame clinico dovrebbe includere anche l'esecuzione di movimenti rappresentativi e non rappresentativi.

I movimenti rappresentativi sono quei gesti o azioni che veicolano un significato e si possono dividere in:

- gesti transitivi, cioè azioni che comportano l'uso o l'imitazione di strumenti; ad esempio, l'uso di un martello per piantare un chiodo;
- gesti intransitivi, cioè movimenti che non prevedono l'uso di uno strumento; ad esempio, muovere la mano in segno di saluto.

I movimenti non rappresentativi sono, invece, quei movimenti che non presentano nessun significato, ma sono "nuovi", inventati e possono prevedere, ad esempio, la postura statica di una mano o movimenti sequenziali degli arti.

Le valutazioni dell'aprassia degli arti dovrebbero includere anche l'analisi di questi tre tipi di gesti, in quanto questi potrebbero essere influenzati in modo differente da patologie cerebrali distinte, come ad esempio deficit visuo-spaziali, ed essere influenzati da diverse connessioni neuroanatomiche (Buxbaum et al., 2007).

Le differenze nelle prestazioni di gesti rappresentativi raccolte dagli studi in letteratura sono piuttosto contraddittorie. Alcuni studi, infatti, mostrano un'uguale compromissione dei gesti transitivi e di quelli intransitivi (Buxbaum et al., 2007; Leiguarda et al., 2003; Peigneux et al., 2001). Altri studi suggeriscono, invece, che i gesti transitivi risultano essere maggiormente compromessi rispetto a quelli intransitivi (Salter et al., 2004; Chainay e Humphreys, 2003; Pharr et al., 2001).

Chainay et al. (2003), inoltre, hanno dimostrato, in uno studio condotto su un singolo caso presentante aprassia degli arti dovuta a CBD, che i gesti non rappresentativi sono eseguiti più correttamente rispetto ai gesti rappresentativi. Le differenze nell'esecuzione di gesti rappresentativi rispetto a gesti non significativi dimostra l'esistenza di un percorso diretto per l'elaborazione di posture dell'arto senza significato che evita il classico percorso dell'informazione. Tale percorso prevede l'accesso al sistema

concettuale per le rappresentazioni memorizzate. Moll et al. (2000) hanno infatti dimostrato, tramite risonanza magnetica funzionale, come durante l'elaborazione di gesti transitivi sia presente un'attivazione del lobo parietale, invece assente nell'esecuzione di gesti non rappresentativi.

Tuttavia, la maggior parte degli studi (Buxbaum et al., 2007; Salter et al., 2004; Leiguarda et al., 2003; Spatt et al., 2002) non ha riscontrato alcuna differenza fra l'esecuzione di gesti rappresentativi e non rappresentativi in pazienti con CBS. Quest'ultimo dato potrebbe essere la dimostrazione di una compromissione di entrambe le vie (diretta e indiretta) nella produzione di gesti tramite imitazione.

4.5 - Test di screening

Una valutazione clinica che comprenda l'analisi dei molteplici compiti in diversi set e modalità di gesti è complessa e dispendiosa di tempo. Inoltre, non è presente in letteratura un metodo di analisi dei risultati standardizzato, per cui risulta complicato confrontare i diversi risultati tra loro.

I metodi valutativi utilizzati nel setting clinico e riportati in letteratura variano ampiamente tra di loro, sia per quanto riguarda le richieste di compiti che per quanto riguarda le caratteristiche dei pazienti all'interno di uno studio. Infatti, alcuni studi esaminano gesti a comando vocale, ma non valutano i gesti su imitazione (o viceversa); oppure valutano le richieste di compiti solamente sull'arto colpito da aprassia, ma non su quello sano; o ancora, includono una combinazione di movimenti degli arti, rendendo difficile valutare la prassi per il singolo arto (Foundas e Duncan, 2019).

La valutazione dell'aprassia degli arti in pazienti con CBS risulta, inoltre, particolarmente complicata in quanto tale disturbo presuppone che il paziente non presenti deficit sensomotori, disturbi del movimento o incapacità di comprensione, i quali potrebbero influire sull'esito del test. Di conseguenza, molti pazienti affetti da CBS non possono essere valutati in modo adeguato (Foundas e Duncan, 2019).

Recenti studi hanno permesso lo sviluppo di alcuni test brevi di screening per l'aprassia degli arti, come ad esempio il Florida Apraxia Battery (FAB) (Power et al., 2009), lo screening per l'aprassia TULIA (AST) (Vanbellingen et al., 2011) e lo screening dell'aprassia Cologne (KAS-R) (Wirth et al., 2016).

Oltre a questi test, esistono altri sistemi di valutazione dell'aprassia degli arti implementati da diversi autori, ognuno con punti di forza e di debolezza. Ciò che accomuna tutti i molteplici test clinici è l'analisi del numero e della natura di errori eseguiti dal paziente.

Gli errori più comuni che si possono osservare durante la valutazione dell'aprassia sono (Foundas e Duncan, 2019):

- Utilizzo di parte del corpo come oggetto: una parte del corpo, tipicamente la mano, viene usata come se fosse un oggetto per mimarne l'uso. Tale comportamento può essere verificato richiedendo al paziente, per esempio, di piantare un chiodo al muro. Un paziente affetto da aprassia degli arti tenderà a far uso della mano come se questa fosse un martello.
- Errori di occorrenza: quando l'azione richiesta prevede una sequenza specifica di movimenti, il paziente può saltare alcuni passaggi o compierli nell'ordine sbagliato. Ad esempio, alla richiesta di chiudere una porta a chiave, il paziente potrebbe dimenticarsi di inserire la chiave nell'occhiello.
- Errori di orientamento della configurazione: si presentano quando, nell'imitare l'uso di un oggetto, il paziente orienta l'oggetto in modo errato nello spazio. Ad esempio, alla richiesta di pettinarsi i capelli, il paziente potrebbe imitare l'uso di una spazzola in modo corretto, ma mantenendo il braccio ad una notevole distanza dalla testa.
- Errore di contenuto correlato e non correlato: si osserva quando l'imitazione del gesto richiesto viene sostituita con l'esecuzione di un gesto parzialmente relativo ad esso (contenuto correlato) o da un altro gesto non contemplato (contenuto non correlato). Per esempio, se il

paziente imita l'uso di una forchetta, quando gli era stato chiesto di imitare l'uso di un cucchiaio, si tratta di un errore di contenuto correlato; se, invece, a seguire della stessa richiesta, il paziente imita l'uso di una bottiglia, si tratta di un errore di contenuto non correlato.

Questi sono solo alcuni degli errori che un paziente affetto da aprassia degli arti potrebbe compiere.

In conclusione, l'aprassia degli arti nella CBS è caratterizzata dall'incapacità di controllare l'esecuzione di movimenti precisi e specifici degli arti e da deficit gestuali. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che nella CBS è particolarmente colpita l'imitazione di gesti non rappresentativi, mentre i gesti intransitivi tendono ad essere meno colpiti rispetto a quelli transitivi, sia nei compiti di imitazione che in quelli di pantomima (Stamenova et al., 2011; Salter et al., 2004).

La CBS colpisce principalmente la via diretta dell'imitazione, come afferma Buxbaum et al. (2007) nella loro proposta, secondo la quale i pazienti affetti da CBS sono maggiormente colpiti nella via visivo-dorsale dell'elaborazione delle informazioni, la quale è implicata nella modalità imitativa dei gesti attraverso la via visiva diretta.

5 - Conclusione

L'aprassia degli arti è evidente nella produzione ed esecuzione di movimenti specifici di un arto ed è solitamente presente sin dalle prime fasi dell'insorgenza della CBS: una patologia progressiva neurodegenerativa parkinsoniana caratterizzata da disfunzioni del sistema motorio e da deficit cognitivi multipli.

Sebbene l'aprassia degli arti si manifesti inizialmente in un solo arto, tale disturbo si può espandere nel tempo coinvolgendone altri. Tale peggioramento dell'aprassia è causato dalla progressione della CBS, la quale col tempo si estende danneggiando altre aree cerebrali, oltre a quelle fronto-parietali.

La CBS e l'aprassia degli arti condividono gli stessi correlati neuroanatomici: a livello corticale, le lesioni si presentano principalmente nelle aree frontali e parietali, mentre a livello sottocorticale si possono osservare disfunzioni della sostanza bianca e dei gangli della base.

È importante riconoscere i sintomi iniziali dell'aprassia degli arti nella CBS prima che quest'ultima progredisca, in modo da poter somministrare al paziente un trattamento adeguato e gestito in un contesto di riabilitazione multidisciplinare. Per questo motivo, è necessario eseguire un'analisi delle componenti prassiche in un esame clinico dettagliato, esaminando il paziente nelle varie modalità e tipi di gesti descritti in precedenza. Per poter comprendere quali sistemi del modello di prassi sono lesionati e quale intervento è più efficace per il singolo paziente, è utile prendere nota del tipo e della quantità di errori commessi dal paziente in fase di valutazione.

Nonostante i benefici che gli interventi terapeutici possono apportare siano limitati e temporanei, è importante intervenire nelle prime fasi della patologia al fine di preservare la comunicazione gestuale nella vita quotidiana del paziente.

Al momento le terapie per la cura della CBS hanno un beneficio limitato, tuttavia trattare i sintomi tipici della patologia rallenta la progressione di quest'ultima e, soprattutto, permette al paziente di avere maggior controllo nella vita di tutti i giorni. Potrebbe, inoltre, essere utile migliorare le ricerche focalizzate sulla riabilitazione neurologica cognitiva, in modo da sviluppare sistemi d'intervento specifici per l'aprassia degli arti nei disturbi neurodegenerativi, come la CBS. Questi interventi potrebbero rivelarsi efficaci nel mantenimento di una certa indipendenza nella vita quotidiana del paziente.

Bibliografia

Alexander S.K., Rittman T., Xuereb J.H., Bak T.H., Hodges J.R., Rowe J.B. (2014). *Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 85, 923-927.

Armstrong R.A. (2016). *Visual signs and symptoms of corticobasal degeneration*. Clinical and Experimental Optometry. 99(6), 498-506.

Armstrong M.J., Litvan I., Lang A.E., Bak T.H., Bhatia K.P., Borroni B., Boxer A.L., Dickson D.W., Grossman M., Hallett M., Josephs K.A., Kertesz A., Lee S.E., Miller B.L., Reich S.G., Riley D.E., Tolosa E., Tröster A.I., Vidailhet M., Weiner W.J., (2013). *Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration*. Neurology. 80(5) 496-503.

Bak T.H., & Hodges J.R. (2008). *Corticobasal degeneration: clinical aspects*. Handbook of Clinical Neurology. 509-521.

Boeve B.F., Lang A.E., Litvan I. (2003). *Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia*. Annals of Neurology. 54(5), 15-19.

Burrell J.R., Hornberger M., Vucic S., Kiernan M.C., Hodges J.R. (2014). *Apraxia and Motor Dysfunction in Corticobasal Syndrome*. PLoS ONE. 9(3), e92944.

Buxbaum L.J. (2001). *Ideomotor Apraxia: A Call to Action*. Neurocase. 7(6), 445-458.

Buxbaum L.J., Kyle K., Grossman M., Coslett H.B. (2007). *Left inferior parietal representations for skilled hand-object interactions: Evidence from stroke and corticobasal degeneration*. Cortex. 43(3), 411-423.

Buxbaum L.J., Shapiro A.D., Coslett H.B., (2014). *Critical brain regions for tool-related and imitative actions: a componential analysis*. Brain. 137(7), 1971-1985.

Chahine L.M., Rebeiz T., Rebeiz J.J., Grossman M., Gross R. (2014). *Corticobasal syndrome: Five new things*. Neurology. Clinical Practice. 4, 304-312.

Chainay H., Humphreys G.W. (2003). *Ideomotor and ideational apraxia in corticobasal degeneration: A case study*. Neurocase. 9, 177-186.

Constantinescu R., Richard I., Kurlan R., (2007). *Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature*. Movement Disorders. 22(15), 2141-2148.

Constantinides V.C., Paraskevas G.P., Paraskevas P.G., Stefanis L., Kapaki E. (2019). *Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review*. Clinical Parkinsonism & Related Disorders. 1, 66-71.

Culham J., Cavina-Pratesi C., Singhal A. (2006). *The role of parietal cortex in visuomotor control: What have we learned from neuroimaging?*. Neuropsychologia. 44, 2668-84.

De Renzi E., Faglioni P., Sorgato P. (1982). *Modality-specific and supramodal mechanisms of apraxia*. Brain. 105, 301-312.

Dickson D.W., Bergeron C., Chin S.S., Duyckaerts C., Horoupian D., Ikeda D., Jellinger K., Lantos P.L., Lippa C.F., Mirra S.S., Tabaton M., Vonsattel J.P., Wakabayashi K., Litvan I. (2002). *Office of Rare Diseases Neuropathologic Criteria for Corticobasal Degeneration*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 61(11), 935-946.

- Foundas A.L., Duncan E.S. (2019). *Limb apraxia: a disorder of learned skilled movement*. Current Neurology and Neuroscience Reports. 19(10), 82.
- Geschwind, N. (1965). *Disconnexion syndromes in animals and man*. Brain. 88(3), 585-585.
- Gibb W.R., Luthert P.J., Marsden C.D. (1989). *Corticobasal degeneration*. Brain. 112, 1171-1192.
- Gottlieb J., Snyder L.H. (2010). *Spatial and non-spatial functions of the parietal cortex*. Current Opinion in Neurobiology. 20, 731-740.
- Grijalvo-Perez A.M., Litvan I. (2014). *Corticobasal Degeneration*. Seminars in Neurology. 34(2), 160-173.
- Gross R.G., Grossman M. (2008). *Update on Apraxia*. Current Neurology and Neuroscience Reports. 8(6), 490-496.
- Heilman K.M., Maher L.M., Greenwald M.L., Rothi L.J. (1997). *Conceptual apraxia from lateralized lesions*. Neurology. 49(2), 457-464.
- Lang A.E., Riley D.E., Bergeron C. (1994). *Cortico-basal ganglionic degeneration*. In: Calne DB, ed. Neurodegenerative Diseases. Philadelphia: WB Saunders: 877, 94.
- Lee S.E., Rabinovici G.D., Mayo M.C., Wilson S.M., Seeley W.W., Dearmond S.J., Huang E., Trojanowski J.Q., Growdon M.E., Jang J.Y., Sidhu M., See T., Karydas A.M., Gorno-Tempini M., Boxer A.L., Weiner M.W., Geschwind M.D, Rankin K.P., Miller B.L. (2011). *Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration*. Annals of Neurology. 70(2), 327-340.
- Leiguarda R. (2001). *Limb apraxia: Cortical or subcortical*. Neurolmage. 14(1.2), 137-141.
- Leiguarda R., Merello M., Balej J. (2000). *Apraxia in corticobasal degeneration*. Advances in Neurology. 82, 103-121.
- Leiguarda R.C., Merello M., Nouzeilles M.I., Balej J., Rivero A., Nogues M. (2003). *Limb-kinetic apraxia in corticobasal degeneration: Clinical and kinematic features*. Movement Disorders. 18(1), 49-59.
- Ling H., O'Sullivan S.S., Holton J.L., Revesz T., Massey L.A., Williams D.R., Paviour D.C., Lees A.J. (2010). *Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation*. Brain. 133(7), 2045-2057.
- Mackenzie I.R.A. (2005). *Neuropathology of Atypical parkinsonian Disorders*. In I. Litvan (Ed.), Atypical parkinsonian Disorders. Clinical and Research Aspects, 33-63. Totowa, NJ: Humana Press.
- Mathew R., Bak T.H., Hodges J.R. (2012). *Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 83(4), 405-10.
- Mendez M.F., Cummings J.L. (2006). *Frontotemporal Dementia and the Asymmetric Cortical Atrophies*. In Dementia: A Clinical Approach. 3rd ed., 256-260.
- Moll J., de Oliveira R., Passman L.J., Cunha F.C. Souza-Lima F., Andreiuolo P.A. (2000). *Functional MRI correlates of real and imagined tool use pantomimes*. Neurology. 54, 1331-1336.
- Ouchi H., Toyoshima Y., Tada M., Oyake M., Aida I., & Tomita I., Satoh A., Tsujihata M., Takahashi H., Nishizawa M., Shimohata T. (2014). *Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome*. Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society. 29(02).

- Pearce J.M. (2009). *Hugo Karl Liepmann and apraxia*. *Clinical medicine*. 9(5), 466-470.
- Peigneux, P., Salmon, E., Garraux, G., Laureys, S., Willems, S., Dujardin, K., Degueldre C., Lemaire C., Luxen A., Moonen G., Franck G., Destée A., Van Der Linden M. (2001). *Neural and cognitive bases of upper limb apraxia in corticobasal degeneration*. *Neurology*. 57(7), 1259-1268.
- Pharr V., Uttl, B., Stark M., Litvan I., Fantie B., Grafman J. (2001). *Comparison of apraxia in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy*. *Neurology*. 56, 957-963.
- Power E., Code C., Croot K., Sheard C., Gonzalez Rothi L.J. (2009). *Florida Apraxia Battery-Extended and Revised Sydney (FABERS): Design, description, and a healthy control sample*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 32(1), 1-19.
- Pramstaller P.P., Marsden C.D. (1996). *The basal ganglia and apraxia*. *Brain*. 119, 319-340.
- Salter J.E., Roy E.A., Black S.E., Joshi A., Almeida Q. (2004). *Gestural imitation and limb apraxia in corticobasal degeneration*. *Brain and Cognition*. 55(2), 400-402.
- Spatt J., Bak T., Bozeat S., Patterson K., Hodges J.R. (2002). *Apraxia, mechanical problem solving and semantic knowledge: Contributions to object usage in corticobasal degeneration*. *Journal of Neurology*. 249, 601-608.
- Stamenova V., Roy E., Black S. (2009). *A Model-Based Approach to Understanding Apraxia in Corticobasal Syndrome*. *Neuropsychology review*. 19, 47-63.
- Stamenova V., Roy E.A., Black S.E. (2011). *Limb apraxia in corticobasal syndrome*. *Cortex*. 47, 460-472.
- Stamenova V., Roy E., Szilagyi G., Honjo K., Black S., Masellis M. (2014). *Progression of limb apraxia in corticobasal syndrome: neuropsychological and functional neuroimaging report of a case series*. *Neurocase*. 21, 1-18.
- Stover, N.P., & Watts, R.L. (2001). *Corticobasal degeneration*. *Seminars in Neurology*. 21(1), 49-58.
- Rebeiz J.J., Kolodny E.H., Richardson E.P. (1968). *Corticodentatonigral Degeneration with Neuronal Achromasia*. *Archives of Neurology*. 18(1), 20-33.
- Roy E.A. (1996). *Hand preference, manual asymmetries, and limb apraxia*. In D. Elliot (Ed.), *Manual asymmetries in motor control*. 215-236.
- Ukmar M., Moretti R., Torre P., Antonello R. M., Longo R., Bava A. (2003). *Corticobasal degeneration: Structural and functional MRI and single-photon emission computed tomography*. *Neuroradiology*. 45, 708-712.
- Tessari A., Canessa N., Ukmar M., Rumiati R.I. (2007). *Neuropsychological evidence for a strategic control of multiple routes in imitation*. *Brain*. 130(4), 1111-1126.
- Vanbellinghen T., Kersten B., Van de Winckel A., Bellion M., Baronti F., Müri R, Bohlhalter S. (2011). *A new bedside test of gestures in stroke: the apraxia screen of TULIA (AST)*. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 82(4), 389-392.
- Vingerhoets, G. 2014. *Contribution of the posterior parietal cortex in reaching, grasping, and using objects and tools*. *Frontiers in Psychology*. 5:151
- Wenning G.K., Litvan I., Jankovic J., Granata R., Mangone C.A., McKee A., Poewe W., Jellinger K., Chaudhuri K.R., D'Olhaberriague L. (1998). *Natural history and survival of 14 patients with corticobasal*

degeneration confirmed at postmortem examination. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 64(2), 184-189.

Wirth K., Held A., Kalbe E., Kessler J., Saliger J., Karbe H., Fink G.R., Weiss P.H. (2016). *A new diagnostic tool for apraxia in patients with right-hemisphere stroke: the revised Cologne apraxia screening (KAS-R).* Fortschr Neurol Psychiatr. 84(10), 633-639.

Zhang L., Murata Y., Ishida R., Saitoh Y., Mizusawa H., & Shibuya H. (2001). *Differentiating between progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration by brain perfusion SPET.* Nuclear Medicine Communications. 22(7), 767-772.