

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E
FARMACEUTICHE



Tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e
Scienze Materno-infantili (DINOEMI)

***“Associazione tra istruzione, età e pattern metabolico
FDG-PET nella Demenza a corpi di Lewy (DLB): un
progetto del consorzio europeo DLB”***

Relatore: Prof Flavio Mariano Nobili

Correlatrice: Prof.ssa Silvia Daniela Morbelli

Candidato: Domeniko Hoxhaj

Anno accademico 2020/2021

SOMMARIO

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO PRIMO	3
LA DEMENZA A CORPI DI LEWY	3
1.1 STORIA	3
1.2 EPIDEMIOLOGIA	4
1.3 FATTORI EZIOPATOGENETICI.....	5
1.4 NEUROPATOLOGIA	7
1.5 DIAGNOSI	11
1.6 CRITERI DIAGNOSTICI DI DLB PRODROMICA	14
1.8 CRITERI CLINICI	20
1.9 INDAGINI STRUMENTALI.....	29
1.10 TRATTAMENTO E PROGNOSI.....	34
CAPITOLO SECONDO	37
STUDIO SPERIMENTALE	37
2.1 SCOPO DEL LAVORO	37
2.2 METODI.....	38
2.3 RISULTATI.....	44
2.4 DISCUSSIONE.....	47
CONCLUSIONI	51
APPENDICE	52
BIBLIOGRAFIA	56
RINGRAZIMENTI	78

INTRODUZIONE

La Demenza a corpi di Lewy (DLB) è la seconda causa più comune di demenza neurodegenerativa dopo la malattia di Alzheimer (AD) (Z. Walker et al., 2015). Clinicamente fa parte del gruppo delle Malattie da corpi di Lewy in cui troviamo, anche, la malattia di Parkinson (PD) e la Parkinson Dementia (PDD). Queste patologie hanno in comune la presenza di inclusioni intracitoplasmatiche sferiche diffuse, eosinofile ed argirofile, che prendono il nome di “corpi di Lewy” il cui costituente principale è l' α -sinucleina iperubiquitinata che ha portato al loro raggruppamento nella classe delle “ α -sinucleinopatie” (Jellinger, 2003), nonostante abbiano peculiarità nosologiche differenti.

Nella DLB i corpi di Lewy, da cui prende il nome la malattia, sono corticali e sottocorticali, e sono associati sia a disturbi motori, sia a un declino cognitivo precoce e progressivo; nel complesso determinano un deficit cognitivo per lo più visuoperceptivo e disesecutivo con limitazione delle funzioni e dell'autonomia nelle attività di vita quotidiana quando si instaura la demenza. Oltre alla demenza, la DLB è definita da 4 caratteristiche cliniche *principali o core* che sono: le fluttuazioni cognitive, le allucinazioni visive, il parkinsonismo e il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) (Ian G. McKeith et al., 2017).

Nonostante la mancanza di specifici farmaci modificanti la malattia, una diagnosi precoce e la differenziazione dall'AD hanno ripercussioni rilevanti per la gestione dei pazienti e per l'approccio terapeutico (Boot et al., 2013; Z. Walker et al., 2015). Ciò è particolarmente vero per quanto riguarda la gestione dei sintomi psichiatrici (Clive Ballard et al., 2013; Donaghy et al., 2018).

La diagnosi clinica di DLB è impegnativa, specialmente nelle prime fasi della malattia, quando le caratteristiche principali potrebbero essere meno evidenti (Mok et al., 2004; Z. Walker et al., 2015). Per questo motivo, i primi criteri di McKeith pubblicati nel 1996 sottolineavano l'importanza di supportare la diagnosi di DLB con biomarcatori di imaging molecolare, in particolare con il Dopamine Transporter Single Photon Computed Emission Tomography (DAT-SPECT) (I. G. McKeith et al., 2005). In anni più recenti, i criteri McKeith rivisti hanno confermato l'importanza dei biomarcatori e incluso la scintigrafia cardiaca con 123-I-metaiodobenzylguanidina (123I-MIBG) e la videopolisonnografia all'interno dei biomarcatori *indicativi* insieme a DAT-SPECT. In questo contesto, la tomografia a emissione di positroni con fluorodeossiglucosio 18F

(FDG-PET) è stata menzionata solo come biomarcatore di *supporto*, data la sua presunta specificità inferiore per l'identificazione dei pazienti con DLB (Ian G. McKeith et al., 2017). Tuttavia, la presenza di un ipometabolismo più marcato nella corteccia occipitale sia mediale che laterale e un metabolismo relativamente conservato nella corteccia cingolata posteriore (PCC) rispetto al precuneo (il cosiddetto segno dell'isola del cingolo, CIS) sono state identificate come un'impronta digitale metabolica specifica di DLB (Caminiti et al., 2019; Nestor et al., 2018a). Questo segno è menzionato anche nei criteri di ricerca recentemente pubblicati per la DLB prodromica, sebbene la sua accuratezza diagnostica in questa fase rimanga da stabilire (Ian G. McKeith et al., 2020).

CAPITOLO PRIMO

LA DEMENZA A CORPI DI LEWY

1.1 STORIA

Nel 1961 Okazaki e al. furono i primi a rilevare la presenza dei corpi di Lewy a livello della corteccia cerebrale a seguito dell'autopsia di due pazienti, di 70 e 69 anni, che presentavano demenza progressiva e severa rigidità extrapiramidale. In seguito, furono raccolti in letteratura circa 40 casi analoghi dagli autori Giapponesi (Kosaka et al., 1984), che adottarono il termine "*Diffuse Lewy Body Disease*" (DLBD) descrittivo della distribuzione corticale e sottocorticale dei corpi di Lewy. Durante la decade successiva, la patologia a corpi di Lewy corticali fu riscontrata fino al 20% di tutti i casi di demenza autopsiati e nel 1989 Perry e coll. chiamarono questa nuova sindrome dementigena "*Senile dementia of Lewy Body Type*" (SDLT),

Un dato importante arrivò dal gruppo di Hansen nel 1990. Videro che il 36% dei pazienti che avevano ricevuto la diagnosi clinica di malattia di Alzheimer (AD – Alzheimer's Disease), al loro esame autoptico veniva riferita in realtà la presenza di corpi di Lewy e decisero di definire la patologia come "*Lewy Body Variant of Alzheimer's disease*". (Hansen et al., 1990).

Fu solo nel 1995, nell'ambito del CDLB (Consortium on DLB) culminato nella prima stesura dei criteri clinici per la diagnosi di DLB, che venne proposto il termine condiviso ed attualmente utilizzato di "Demenza a Corpi di Lewy" insieme alla stesura dei primi criteri clinici per la diagnosi di DLB.

Questa storia terminologica intricata riflette l'ampio spettro di presentazione clinica della patologia a corpi di Lewy, nonché l'eterogeneità neuropatologica della DLB stessa (I. G. McKeith et al., 1996).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

In tutto il mondo a circa l'1-2% delle persone di età superiore ai 65 anni viene diagnosticata la DLB (Rongve A, Aarsland D, 2013) che rappresenta circa il 5% di tutti i casi di demenza in persone di età superiore ai 75 anni. Alla luce di questi dati e grazie alle nuove tecniche autoptiche di immunoistochimica sempre più sensibili e specifiche, la DLB è da considerare una patologia neurodegenerativa comune seconda solo all'AD (Hogan et al., 2016).

La sua incidenza è di 3,5/100.000 persone-anno con percentuale maggiore negli uomini rispetto alle donne (4,8 vs. 2,2). L'incidenza della DLB aumenta con l'età, dal 10,3 in persone di età 60-69 anni a 44,5 in persone di età 70-79 anni, e rimane alta con 30,1 in persone di età 80-99 anni. L'incidenza negli uomini, superati i 60 anni, è marcatamente più alta rispetto alle donne (Savica et al., 2013, figura 1).

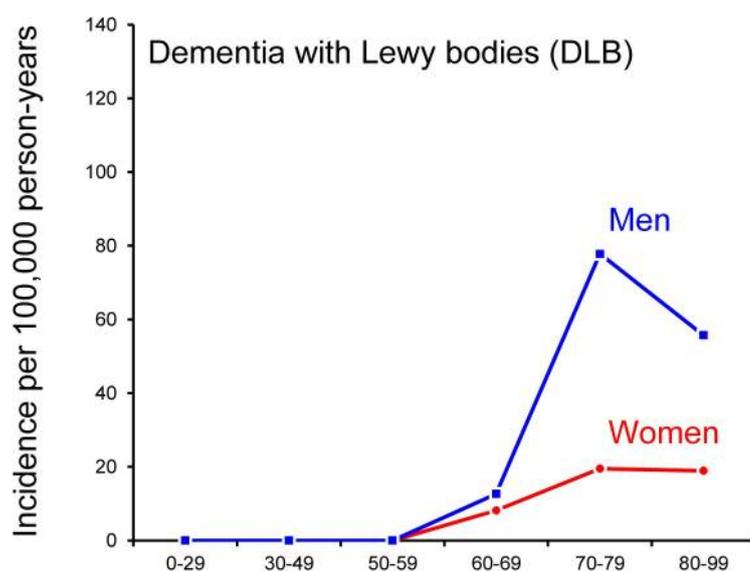


Figura 1: Incidenza della DLB. Men: uomini ; Women: donne. (Savica et al., 2013)

Anche la prevalenza della DLB aumenta con l'età così come negli altri tipi di malattie neurodegenerative, con una età media di presentazione di 68 anni senza predilezione tra i due sessi. Uno studio neuropatologico ha mostrato, inoltre, che la DLB è più comune negli afroamericani rispetto ai caucasici, ma non ci sono grosse differenze di frequenza nel riscontro clinico (N. R. Graff-Radford et al., 2016).

Alla luce di questi dati non possiamo più ritenere la DLB una causa rara di demenza.

1.3 FATTORI EZIOPATOGENETICI

L'eziologia della malattia è tuttora sconosciuta, ma esistono fattori di rischio genetici e acquisiti che, potenzialmente, potrebbero aumentare la probabilità di sviluppo della malattia.

Sebbene la DLB sia considerata per lo più una malattia sporadica ad esordio tardivo, c'è stato un certo numero di DLB familiari, descritte in letteratura. Inoltre, uno studio di associazione a livello genomico della DLB (GWAS) ha fornito la prova che i fattori genetici svolgono un ruolo importante nella patogenesi di forme familiari e sporadiche di DLB, rappresentando fino al 36% della suscettibilità alla malattia (Guerreiro et al., 2018). Le mutazioni in alcuni geni sembrano svolgere un ruolo causale nella patogenesi DLB, mentre altri modificano il rischio di malattia. È importante sottolineare che i geni implicati nella DLB sono stati associati anche ad altre malattie neurodegenerative mentre i geni specifici della DLB devono ancora essere identificati (Orme et al., 2018). Di seguito alcuni dei geni più coinvolti:

- **SNCA**: il gene che codifica per l' α -sinucleina è stato implicato sia nel PD che nella DLB (Tolia & Galvin, 2018). Sono state identificate diverse mutazioni puntiformi, ma sono relativamente rare e si traducono in uno spettro fenotipico diversificato che va dal PD, alla PDD, alla DLB, nonché alla MSA e alla degenerazione lobare frontotemporale (FLTD). Anche all'interno delle famiglie c'è un'ampia varietà di espressioni di malattia, e alcune mutazioni non sono completamente penetranti. Il ruolo delle mutazioni in questo gene non è chiaro, ma alcuni sembrano aumentare la propensione all'aggregazione dell' α -sinucleina mentre altri possono perturbare la sua capacità di legame con la membrana. Anche le mutazioni negli altri membri della famiglia delle sinucleine (β -sinucleina e γ -sinucleina) sono state identificate e possono svolgere un ruolo nei processi che portano alla DLB (Ohtake et al., 2004).
- **APP**: le mutazioni nel gene della proteina precursore dell'amiloide sono state a lungo associate all'AD e sono state più recentemente collegate alla DLB. Ad esempio, la duplicazione dell'APP è stata segnalata in una famiglia con DLB (Guyant-Marechal et al., 2008) e, ad oggi, il 53% delle autopsie eseguite su individui con la mutazione APP717 ha confermato la presenza di LB, suggerendo un legame diretto tra APP e formazione di LB (Rosenberg et al., 2000).
- **PSENI/PSEN2**: le mutazioni puntiformi nei geni della presenilina sono un altro esempio di importanti cause di AD familiare che sono state anche collegate alla DLB.

Le preseniline sono fondamentali componenti del complesso γ -secretasi coinvolto nella produzione dell'amiloide, ed è stato ipotizzato che queste mutazioni, che si traducono in un aumento dei livelli di β -amiloide, possano fornire un ambiente favorevole alla formazione dei LB (Meeus et al., 2012). Nello specifico, la mutazione puntiforme p.DT440 in *PSEN1*, che è stata riportata in un paziente con caratteristiche cliniche e patologiche combinate di DLB/AD, ha dimostrato di incrementare la fosforilazione Ser129 dell'alfa-sinucleina (Kaneko et al., 2007).

- *MAPT*: le mutazioni nel gene tau sono associate a tauopatie come la FLTD, ma più recentemente, le mutazioni in questo gene sono state collegate ad alterazioni patologiche della DLB e possono svolgere un ruolo nel promuovere l'aggregazione dell'alfa-sinucleina (Colom-Cadena et al., 2013).

- *GBA*: mutazioni in omozigosi nel gene della glucocerebrosidasi causano la malattia di Gaucher. L'osservazione che alcuni pazienti con malattia di Gaucher avevano anche caratteristiche parkinsoniane ha portato a studi che dimostrano che le varianti in eterozigosi di *GBA* possono predisporre a PD e DLB (Nalls et al., 2013). Le mutazioni in *GBA* si traducono in una ridotta attività della β -glucocerebrosidasi, un enzima lisosomiale, che ha dimostrato di compromettere la degradazione dell' α -sinucleina all'interno del lisosoma, portando al suo accumulo (Gegg & Schapira, 2018).

La frequenza riportata delle mutazioni GBA varia dal 4 al 28% nelle coorti di pazienti con DLB (Clark et al., 2009). La frequenza era ancora più alta (31%) in uno studio sui pazienti con DLB che erano di origine Ashkenazi, una popolazione con un alto tasso di portatore di mutazioni GBA (Shiner et al., 2016). In questa popolazione, la presenza di una mutazione GBA è stata associata a insorgenza più precoce della malattia (64 contro 69 anni), nonché a menomazioni motorie e cognitive più gravi, ma con una sopravvivenza mediana simile dal momento della diagnosi (10,5 contro 9,2 anni).

- *APOE*: analogamente all'AD, l'allele apolipoproteina E epsilon 4 (ϵ 4) è stato associato all'interno di un rischio crescente di DLB e l'allele APOE ϵ 2 con un ridotto rischio di DLB (Boot et al., 2013).

In una coorte che comprendeva 667 casi di DLB patologicamente confermati e 2624 controlli, APOE è stato confermato come un forte fattore di rischio per DLB (Bras et al., 2014). Questa associazione rimane anche in assenza di AD, suggerendo che APOE è correlato a DLB in maniera indipendente alla cascata amiloide.

Sebbene i fattori genetici siano una componente importante, l'incidenza della DLB è generalmente discordante tra i gemelli monozigotici (Wang et al., 2009), a prova del

fatto che fattori ambientali o altri fattori epigenetici svolgono un ruolo importante nella patogenesi della DLB. Sebbene ciò sia stato ampiamente valutato nel PD e siano state fatte diverse associazioni, gli stessi risultati non sono ancora stati riportati nella DLB. Uno studio condotto su coorti basate sulla comunità ha rilevato che la lesione cerebrale traumatica con perdita di coscienza è associata anche alla DLB, oltre che al PD e ai parkinsonismi atipici (Crane et al., 2016).

1.4 NEUROPATOLOGIA

Macroscopicamente la DLB è associata a rilievi non specifici, ma simili alle altre patologie neurodegenerative come l'AD e il PD (Lowe, 2008). L'atrofia corticale è meno marcata rispetto all'AD ma segue un pattern simile, coinvolgendo il lobo frontale, parietale, con un relativo risparmio della corteccia occipitale e del lobo temporale. C'è anche un'atrofia severa di strutture limbiche come l'amigdala o il giro del cingolo. Esiste anche un grado variabile di pallore della sostanza nera e del locus coeruleus, seppur minore rispetto alla PDD.

Microscopicamente è caratterizzata dalla presenza di neuriti di Lewy (LN) e corpi di Lewy (LB). Questi ultimi possono essere di due tipi: corticali e sottocorticali. I primi eosinofili, rotondeggianti, senza aloni e poco organizzati sul piano strutturale, sono composti da filamenti di 7-27 nm di larghezza, la maggior parte privi di nucleo centrale e sono diffusamente presenti nella corteccia temporale superiore, cingolo anteriore, amigdala, giro paraippocampale e corteccia entorinale; proprio questo aspetto ha portato a definire tale quadro di neuropatologia come malattia con corpi di Lewy diffusi (DLBD, Diffuse Lewy Body Disease). I secondi sono inclusioni sferiche neuronali citoplasmatiche di 8-30 µm di diametro con un nucleo ialino eosinofilo, bande lamellari concentriche e un alone chiaro e sottile che gli conferisce un aspetto "a bersaglio"; sono quelli classici del PD e dei parkinsonismi associati a demenza e si osservano soprattutto nella sostanza nera, nel locus coeruleus e nel nucleo basale di Meynert. Gli LN sono analoghe inclusioni a forma cilindrica localizzate nei primi tratti assonali, diffuse a livello delle regioni CA2/3 ippocampali, amigdala, nucleo basale di Meynert, nuclei dorsali del vago e altri nuclei del tronco encefalico. (I. G. McKeith et al., 1996, Jellinger, 2009).

Il maggior costituente dei LB e LN è l' α -sinucleina, una proteina a basso peso molecolare, localizzata sui terminali presinaptici della cellula neuronale (Goedert et al., 2013), utilizzata come target diagnostico di riconoscimento dei LB attraverso tecniche

immunoistochimiche post-autoptiche. La sua funzione non è del tutto compresa, ma si ritiene che svolga un ruolo nell'emissione di neurotrasmettitori e nel turnover vescicolare. In condizioni patologiche, come lo stress ossidativo elevato, l' α -sinucleina subisce un cambiamento strutturale dallo stato dispiegato nativo alla formazione di oligomeri e protofibrille e, successivamente si hanno strutture a β -foglietto che si organizzano e si depositano come LB (Burré, 2015). Non si sa se i LB e i LN siano essi stessi neurotossici, se siano epifenomeni nel processo della malattia o se rappresentino un tentativo di limitare le lesioni da oligomeri α -sinucleinici neurotossici o da altre proteine citotossiche (Lee et al., 2006). Altri elementi costitutivi dei LB e dei LN sono la subunità del proteosoma 26S, la parkina, la sinfilina-1, la proteina 14-3-3.

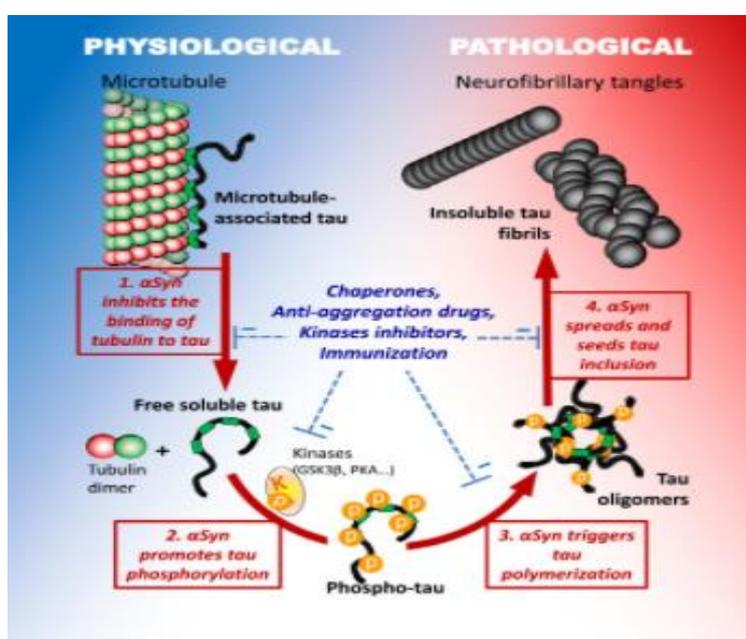


Figura 2: percorsi supposti di interazioni deleterie tra tau e α -sinucleina (Moussaud et al., 2014).

A livello molecolare esiste una interazione tra la α -sinucleina e la tau che è una proteina associata alla stabilizzazione dei microtubuli citoscheletrici somato-dentridici ed assonali, la cui forma defosforilata, deputata all'assemblaggio dei microtubuli, è normalmente in equilibrio con la forma fosforilata che ne favorisce il disassemblamento. Come descritto nella figura 2 (Moussaud et al., 2014), l' α -sinucleina promuove l'iperfosforilazione della tau da parte di chinasi (quali GSK3b, PKA, PKN) oppure può bloccare la normale interazione tra tau e tubulina legandosi direttamente a loro o, ancora, può attivare direttamente la polimerizzazione di tau e co-aggregarsi per formare co-oligomeri ed, infine, depositi fibrillari polimerici misti che fungono a loro volta da nuclei catalitici per l'amplificazione e diffusione progressiva del processo

neurodegenerativo, normalmente contrastato da proteine regolatorie come la proteina 14-3-3. Sono tutte considerazioni che vanno a sostegno della teoria del continuum patologico che potrebbe esistere tra sinucleinopatie pure e taupatie (Moussaud et al., 2014).

A complicare il quadro neurodegenerativo è la presenza di placche di β -amiloide e grovigli neurofibrillari in pazienti con DLB, andando a caratterizzare una sindrome di overlap DLB/AD+ in più del 50% dei casi di DLB probabile (Kantarci et al., 2020), con ripercussioni sul fenotipo clinico, che risulta più vicino all'AD e con meno aspetti caratteristici della DLB. Anche nell'AD può essere presente tale eterogeneità patologica, infatti, da uno a due terzi dei pazienti con diagnosi di Alzheimer presentano corpi di Lewy nelle aree allo- e neocorticali, andando a costituire la cosiddetta 'Variante a Corpi di Lewy della Malattia di Alzheimer (LBV-AD)' (Mukaetova-Ladinska & McKeith, 2006). Si ritiene che la presenza di concomitanti cambiamenti neuropatologici tipici dell'AD (identificabili attraverso analisi nel liquor dei biomarker tipici dell'AD tau/amiloide- β 1-42 ($A\beta$ 42) ratio >0.52), causi una presentazione clinica molto più severa con un alto rischio di ospedalizzazione e mortalità (Lemstra et al., 2017). Ad esempio, alcuni studi hanno dimostrato che la presenza di degenerazione neurofibrillare di alto stadio è associata a una presentazione clinica più simile all'AD e quindi con più difficile diagnosi differenziale, con una maggiore velocità di deficit cognitivo e di età alla presentazione (Merdes et al., 2003).

La sindrome clinica della DLB è positivamente correlata all'estensione della patologia LB (LBP) e negativamente alla gravità della patologia neuritica, mentre il carico di $A\beta$ da solo non ha alcun effetto. Il maggiore carico corticale di LB nelle regioni temporali e parietali, che sembra essere una caratteristica distintiva di DLB, può tenere conto della latenza più breve alla demenza e potrebbe essere accelerato *dall'allele APOE ϵ 4* (Ruffmann et al., 2016). Inoltre, α -sinucleina è un importante predittore della durata della malattia sia in modo indipendente che sinergistico con carico tau e $A\beta$. (Jellinger & Korczyn, 2018)

Definire quindi la DLB una sinucleinopatia appare riduttivo. Si tratta infatti di una proteinopatia complessa in cui concomita la deposizione di placche amiloidi, di Tau/tau fosforilata e sinucleine; sono tutte condizioni tipiche di altre malattie neurodegenerative che sono rispettivamente da riferire all'AD, alla FLTD e al PD, con cui la DLB condivide i meccanismi fisiopatologici *prion-like*, di diffusione della malattia. L'innesco e i meccanismi di propagazione di tale processo nel SNC sono attualmente

oggetto di grande interesse scientifico. In effetti da un punto di vista fisiopatologico non sappiamo per certo se la teoria di Braak utilizzata per il PD possa essere considerata anche per la DLB, essendo entrambe Malattie da corpi di Lewy. Tuttavia secondo altri autori (Beach et al., 2009) entrambe le patologie avrebbero origine nel nucleo olfattivo anteriore, per poi differenziarsi con la progressione di malattia per un maggior interessamento del tronco encefalico nel PD e del sistema limbico nella DLB e confluire, infine, in uno stadio finale comune nella neocorteccia. Inoltre, sebbene siano state dimostrate alcune differenze sul piano patologico, come un maggior carico di placche amiloidi nello striato e di α -sinucleina e LN nelle aree CA 2/3 dell'ippocampo nella DLB, la distinzione fra le due sinucleinopatie appare oggi piuttosto arbitraria (Jellinger, 2009, Jellinger, 2012). Altri studi hanno dimostrato un'associazione tra la localizzazione e la densità dei LB con i sintomi clinici. Le allucinazioni visive sono correlate con un numero maggiore di LB nel lobo temporale inferiore, amigdala e giro paraippocampale (Harding et al., 2002). Le neuropatie autonome presentano LB nella colonna intermedio-laterale del midollo spinale, ipotalamo e nuclei vagali dorsali (Benarroch et al., 2006). Tuttavia, non è stata dimostrata una solida relazione tra i LB e la caratteristica fluttuazione cognitiva della DLB. In alcuni casi i LN e i deficit di neurotrasmettitore sembrano associarsi meglio dei LB ad alcuni dei sintomi clinici (Samuel et al., 1996). Altri studi hanno osservato che, rispetto ai controlli, c'è una marcata perdita di neuroni dopaminergici nella zona grigia periaqueduttale del mesencefalo nella DLB, che si pensa sia correlata con l'osservazione che alcuni pazienti hanno un'eccessiva sonnolenza diurna (Benarroch et al., 2009). I neuroni dopaminergici sembrano essere più sensibili alla disfunzione dell' α -sinucleina e alla formazione dei LB, il che può essere dovuto al fatto che questi neuroni hanno un maggiore bisogno di α -sinucleina (Yu et al., 2005). Vi è la prova che l' α -sinucleina può svolgere un ruolo nel metabolismo della dopamina modulando l'attività della tirosina idrossilasi e riducendo la sua capacità di idrossilare la tirosina a L-3,4-diidrossifenilalanina (L-DOPA) (N. Gao et al., 2007). L' α -sinucleina può anche regolare l'attività del trasportatore della dopamina (DAT), riducendo la ricaptazione della dopamina nei terminali nervosi dopaminergici (Butler et al., 2015). Oltre alla disfunzione dei neuroni dopaminergici, c'è anche una significativa perdita neuronale colinergica e livelli della colina-acetiltransferasi (AChT) gravemente impoveriti soprattutto nelle forme iniziali di DLB. Livelli corticali ridotti di AChT sono stati associati alla presenza di allucinazioni (Perry et al., 1990, 1994). L'aumento della densità dei recettori muscarinici postsinaptici dell'acetilcolina è stato segnalato in DLB associata a deliri (C. Ballard et al., 2000).

1.5 DIAGNOSI

La storia dei criteri di diagnosi della DLB è relativamente recente e inizia nel 1996 quando vennero pubblicati i primi criteri diagnostici da parte del DLB Consortium, che rappresentavano un perfezionamento dei vecchi criteri proposti per la demenza da LB corticali (Byrne et al., 1991) e per la SDLT (I. G. McKeith et al., 1992). In questa prima edizione i criteri prevedevano che per fare diagnosi di DLB fosse essenziale la presenza di un declino cognitivo progressivo come *caratteristica centrale*, a cui si aggiungevano tre *caratteristiche principali*: le fluttuazioni cognitive con variazioni marcate nell'attenzione e nella vigilanza, le allucinazioni visive ricorrenti che sono tipicamente ben formate e dettagliate e il parkinsonismo. Si faceva diagnosi di DLB *probabile* con due tra queste caratteristiche principali e di DLB *possibile* con almeno una di queste andando ad escludere malattie cerebrovascolari o altri disordini che potessero mimare una malattia neurodegenerativa, i criteri non escludono, invece, la presenza di concomitante AD. Di *supporto* alla diagnosi c'erano altre caratteristiche: le cadute frequenti, le sincopi, le perdite transitorie di coscienza, l'ipersensibilità ai neurolettici, i deliri sistematizzati e le allucinazioni in altre modalità. La specificità di questi criteri nel diagnosticare una DLB probabile era del 85% ma la sensibilità era più bassa e variabile (20-60%); con le successive edizioni si cerca di migliorare l'alto tasso di falsi negativi, considerando che l'AD era la misdiagnosi più frequente a livello autoptico.

Nel Consensus del 1999 vengono create scale più appropriate per identificare le fluttuazioni cognitive e compare, per la prima volta, come caratteristica di *supporto* il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD) (I. G. McKeith et al., 1999).

Nel consorzio del 2005 viene riconosciuto un ruolo importante alle indagini strumentali che compaiono tra le *caratteristiche suggestive* (ovvero che si presentano con maggiore frequenza nella DLB rispetto ad altre sindromi dementigene) per la diagnosi di DLB *probabile* se associate a una o più delle tre *caratteristiche core* già elencate nel primo consensus, se non associate ad alcuna caratteristica core allora si poneva la diagnosi di DLB *possibile*. Quindi tra le *caratteristiche suggestive* abbiamo una diminuita captazione del trasportatore della dopamina (DAT) a livello dei nuclei della base, dimostrato tramite la tomografia a emissione di positroni (Positron Emission Tomography-PET) o con la tomografia ad emissione di fotone singolo (Single Photon Emission Computed Tomography-SPECT), insieme alla spiccata sensibilità ai

neurolettici e al RBD, questi ultimi due precedentemente appartenenti alle caratteristiche di supporto.

La disfunzione di grado severo, la depressione, il delirio paranoide, la relativa integrità delle strutture temporali mediali alla Risonanza Magnetica (RM) o alla Tomografia Computerizzata (TC), la captazione dei traccianti di perfusione (SPECT/PET) diffusamente diminuito con ridotta attività a livello occipitale, la ridotta captazione di ¹²³I-MIBG alla scintigrafia cardiaca e la prominente attività ad onde lente all'EEG con transitorie sequenze di onde aguzze a livello del lobo temporale si sommano alle precedenti *caratteristiche di supporto* del 1999.

Compare anche il “1-year rule” per differenziare la DLB dalla PDD. La DLB dovrebbe essere diagnosticata quando la demenza si manifesta prima o in concomitanza di un parkinsonismo (se presente). Il termine PPD dovrebbe essere usato per descrivere la demenza che si manifesta nel contesto di una malattia di Parkinson già in atto da tempo. In un contesto pratico dovrebbe essere usato il termine più adatto alla situazione clinica e termini generici come malattia con corpi di Lewy sono spesso utili. In contesti di ricerca ove necessario distinguere DLB da PPD, per la DLB si raccomanda la regola di un anno quale intervallo massimo fra inizio della demenza ed inizio del parkinsonismo, che rimane tuttora un cut-off clinico arbitrario (I. G. McKeith et al., 2005).

Nel 2017 si ha l'ultima revisione dei criteri, presenti anche nella sezione dei disturbi neurocognitivi nel DSM-V (Manuale statistico e diagnostico dei disturbi mentali) e nell'ICD-10 (Classificazione internazionale delle malattie). I nuovi criteri distinguono tra *caratteristiche* diagnostiche cliniche *principali* o di *supporto* e *biomarkers indicativi* o di *supporto*. Scompare invece la dicitura di caratteristiche suggestive, infatti l'RBD assume un maggior peso diagnostico in quanto viene aggiunto come quarta *caratteristica principale o core* in aggiunta alle tre precedenti. L'ipersensibilità ai neurolettici ritorna a essere una caratteristica di *supporto* insieme all'instabilità posturale, all'ipersonnia, all'iposmia, all'apatia, all'ansia e alla depressione, più le già citate cadute frequenti, sincopi, perdite transitorie di coscienza, disfunzioni autonome, allucinazioni in altre modalità e deliri sistematizzati.

La riduzione della captazione del DAT nei gangli della base dimostrato da SPECT (¹²³I-123 ioflupano) o PET, che permette di fare diagnosi differenziale tra DLB e AD con una sensibilità del 78% e specificità del 90%, ora rientra tra i biomarker *indicativi* insieme al ridotta captazione di ¹²³I-MIBG alla scintigrafia cardiaca (ex caratteristica di supporto

nei criteri del 2005), che permette di fare diagnosi differenziale con la probabile AD lieve (Mini-Mental State Examination: MMSE>21) con una sensibilità del 77% e specificità del 94%. L'ultimo *biomarker indicativo* è rappresentato dalla conferma di sonno REM senza atonia tramite polisonnografia (Ian G. McKeith et al., 2017).

L'ultima categoria è costituita dai *biomarkers di supporto*, che sono criteri diagnostici che non hanno ancora una specificità abbastanza consolidata. Tuttavia, la presenza di un ipometabolismo più marcato nella corteccia occipitale sia mediale che laterale e un metabolismo relativamente conservato nella corteccia cingolata posteriore (PCC) rispetto al precuneo (definendo il CIS) sono state identificate come un'impronta metabolica specifica di DLB grazie all'utilizzo della FDG-PET (ex caratteristica di supporto nel 2005) (Caminiti et al., 2019; Nestor et al., 2018a). I due biomarkers di supporto rimanenti già presenti tra le caratteristiche di supporto dei criteri del 2005 sono: il relativo risparmio delle strutture del lobo temporale mesiale all'RM o TC), e la predominante attività EEG lenta con transitoria comparsa di onde puntute lente in sede temporale.

Oltre alla già descritta demenza come *caratteristica essenziale* per parlare di DLB, si fa diagnosi di DLB *probabile* se sono presenti :

- a) due o più caratteristiche core con o senza biomarkers indicativi oppure,
- b) solo una caratteristica core ma con uno o più biomarkers indicativi.

Non si può fare diagnosi di DLB *probabile* sulla sola presenza dei biomarkers .

Si fa diagnosi di DLB *possibile* se:

- a) È presente una sola caratteristica principale con nessun biomarker indicativo
- b) oppure uno o più biomarkers indicativi presenti ma senza nessuna caratteristica principale.

1.6 CRITERI DIAGNOSTICI DI DLB PRODROMICA

Recentemente (Ian G. McKeith et al., 2020) sono stati proposti dei criteri diagnostici di mild cognitive impairment (MCI) probabile o possibile nel contesto di fasi prodromiche di DLB in quanto le prime manifestazioni cliniche possono presentarsi anche 15 o più anni prima della demenza conclamata, queste comprendono non solo deficit cognitivi ma anche sintomi e segni motori, disturbi del sonno, disturbi autonomici e neuropsichiatrici.

Si parla di MCI-LB e non di MCI-DLB in quanto l'MCI non prevede la presenza di demenza, che ricordiamo essere criterio essenziale di diagnosi di DLB.

Essenziale per la diagnosi di MCI-LB è l'MCI definito dalla presenza di:

- Preoccupazione da parte del paziente, da una persona informata o del medico di un cambiamento cognitivo.
- Evidenza oggettiva di deterioramento in 1 o più domini cognitivi. Il deterioramento cognitivo può includere qualsiasi dominio, ma è più probabile che sia associato a deficit di elaborazione visiva e / o di attenzione-esecuzione.
- Conservazione o minima perdita dell'autonomia funzionale che non soddisfa i criteri per la demenza.

Ci sono quattro caratteristiche cliniche principali da considerare anche se si presentano in forma lieve: fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive ricorrenti, RBD e una o più caratteristiche cardinali spontanee del parkinsonismo (bradicinesia, definita come lentezza del movimento e decremento in ampiezza o velocità, tremore a riposo, o rigidità)

Ci sono dei biomarkers proposti: ridotta captazione DAT nei gangli basali dimostrato da SPECT o PET, conferma polisonnografica del sonno REM senza atonia, riduzione dell'assorbimento di MIBG nella scintigrafia miocardica

Si descrivono anche dei biomarkers potenziali che sono: EEG quantitativo che mostra rallentamento e variabilità di frequenza dominante, conservazione relativa delle strutture medial del lobo temporale sull'imaging strutturale, assottigliamento insulare e perdita di volume della materia grigia all'RM e ipometabolismo occipitale con la FDG-PET (anche se la sua accuratezza diagnostica in questa fase rimane da stabilire).

I criteri di supporto sono gli stessi dei criteri del Consensus DLB del 2017.

Si parla di MCI-LB probabile quando:

-sono presenti due o più caratteristiche cliniche fondamentali, con o senza la presenza di un biomarcatore proposto, o

-è presente solo una caratteristica clinica principale, ma con uno o più biomarcatori proposti.

L'MCI-LB probabile non deve essere diagnosticato sulla base dei soli biomarcatori.

È possibile diagnosticare l'MCI-LB possibile se:

- è presente solo una caratteristica clinica principale di DLB, senza biomarcatori proposti, o

-Uno o più biomarcatori proposti, ma non ci sono caratteristiche cliniche fondamentali.

Questi criteri sono utilizzati in campo di ricerca anche per altri disordini come l'AD e il PD poiché si sta cercando di validarli per l'uso clinico, considerando le notevoli opportunità terapeutiche in caso di rilevamento precoce di DLB prodromica.

Oltre all'MCI, la DLB prodromica può avere un'insorgenza di presentazione psichiatrica con psicosi e depressione a comparsa tardiva, allucinazioni, deliri sistematizzati (es. Sindrome di Capgras) o con delirium di cui sono maggiormente suscettibili rispetto ai pazienti con AD. Sono anch'esse importanti da caratterizzare, seppur non ci siano sufficienti evidenze per poter proporre dei criteri diagnostici formali.

Bisogna anche considerare che i tre quadri citati non sono mutualmente esclusivi, ma possono sovrapporsi.

1.7 CRITERI NEUROPATOLOGICI

Il DLB Consortium (McKeith et al., 2005) ha anche definito dei criteri patologici per la diagnosi post-mortem della DLB. Tali criteri prevedono, in primo luogo, la ricerca dei LB e delle lesioni Lewy-correlate a livello di specifiche aree anatomiche del cervello e, successivamente, la loro quantificazione attraverso un metodo visivo semiquantitativo. Le aree anatomiche esaminate sono: i nuclei del IX e X paio di nervi cranici, il locus coeruleus, la substantia nigra, il nucleo basale di Meynert, l'amigdala, la corteccia transentorinale, il giro del cingolo e tre aree neocorticali, ovvero la corteccia frontale, temporale e parietale. Sulla base della distribuzione e del numero dei corpi di Lewy si è riusciti a classificare la malattia a Corpi di Lewy in tre tipologie :

- forme con prevalente coinvolgimento del *tronco encefalico* (come nel PD);
- forme *limbiche* (o transizionali), con prevalente interessamento della corteccia limbica;
- forme *diffuse o della neocorteccia*, con i corpi di Lewy localizzati diffusamente a livello corticale.



Figura 3 : Stadiazione della patologia da deposito di alfa-sinucleina nella DLB (McKeith et al., 2005).

Il punteggio di classificazione della distribuzione dei LB è illustrato nella figura 3 (McKeith et al., 2005) e prevede quattro stadi di crescente gravità:

0 = nessuno .

1 = lieve, con sparsi LB o LN .

2 = moderata, >1 LB per campo ad alto ingrandimento (High Power Field – HPF) e sparsi neuriti di Lewy.

3 = severa , >1 corpo di di Lewy per campo ad alto ingrandimento (High Power Field – HPF) e sparsi neuriti di Lewy.

4 = molto severa (numerosi LB e LN).

I criteri neuropatologici prevedono anche la valutazione della frequenza e dell'estensione delle lesioni a tipo AD presenti in concomitanza, tenendo conto che la diagnosi di DLB diventa sempre meno probabile a mano a mano che aumentano le lesioni neuropatologiche AD-correlate stadiate secondo i criteri NIA/Reagan (McKeith et al., 2005).

Nel Consensus del 2017 vengono apportate solo poche modifiche, mostrate nella tabella 2 (McKeith et al., 2017) che descrive la probabilità che i risultati patologici siano associati a una tipica sindrome clinica DLB, vale a dire che si prevede che i casi con alta probabilità soddisfino i criteri clinici per la probabile DLB, mentre i casi a bassa probabilità possono avere poche o nessuna caratteristica clinica DLB. Vengono aggiunte categorie precedentemente omesse di patologia correlata ai LB, tra cui l'interessamento del solo bulbo olfattivo e dell'amigdala. Entrambi sono considerati DLB a bassa probabilità, ma in futuro potrebbero essere utili per valutare la malattia prodromica. La tabella 2 comprende anche una valutazione della perdita neuronale della sostanza nera (nessuna, lieve, moderata e grave) al fine di sottoclassificare i casi in quelli che possono avere o no parkinsonismo (DLB-P e DLB-no P)

Alzheimer disease neuropathologic change	NIA-AA none/low (Braak stage 0-II)	NIA-AA intermediate (Braak stage III-IV)	NIA-AA high (Braak stage V-VI)
Lewy-related pathology			
Diffuse neocortical	High	High	Intermediate
Limbic (transitional)	High	Intermediate	Low
Brainstem-predominant	Low	Low	Low
Amygdala-predominant	Low	Low	Low
Olfactory bulb only	Low	Low	Low
Substantia nigra neuronal loss to be assessed (as none, mild, moderate, and severe) ⁵⁹ in order to subclassify cases into those likely or not to have parkinsonism			

Tabella 1 : Valutazione della probabilità che i risultati patologici siano associati a una tipica DLB, in base alle alterazioni neuropatologiche dei quadri tipici dell'AD secondo i criteri del National Institute on Aging-Alzheimer's Association (no=nessuno, low=basso, intermediate= intermedia, and high=alto in base agli stadi di Braak)(Ian G. McKeith et al., 2017).

Tutti questi sistemi di stadiazione neuropatologica sono ampiamente utilizzati, nonostante mostrino un'affidabilità inter-operatore relativamente bassa, ovvero le scale non forniscono misure abbastanza stabili se utilizzate da diversi valutatori o in più occasioni dallo stesso valutatore e spesso rendono i casi diagnosticamente non classificabili; ad esempio, un caso con LP (Lewy Pathology) grave nella neocorteccia ma solo lieve nel tronco encefalico non può essere classificato nel sistema Braak e quando si utilizzano i casi del sistema McKeith può talvolta essere assegnato a più di una categoria. Pertanto, è necessario un sistema di staging LP che mostri un'elevata affidabilità inter-operatore e consenta la classificazione inequivocabile di tutti i casi possibili e che sia facilmente applicabile nella diagnostica di routine neuropatologica. Per rispondere a questa esigenza dal 2021 è stato sviluppato un nuovo sistema di classificazione LP basato su una modifica del sistema McKeith e che utilizza un approccio dicotomizzato introdotto dal BrainNet Europe Consortium (BNE) come mostrato nella figura 4 (Attems et al., 2021).

Il BNE ha sviluppato un nuovo protocollo che non si basa su un punteggio semi-quantitativo, ma semplicemente sulla presenza o assenza di LB e /o LN, e ha aggiunto la categoria "amigdala predominante" per i casi con patologia più grave nell'amigdala e meno pronunciata nelle aree del tronco encefalico. Questo protocollo ha raggiunto un accordo inter-rater dell'83% per il sistema Braak e dell'84% per il sistema McKeith.

Da notare che la presenza (+) di LP nell'amigdala e nel lobo temporale mediale o nella corteccia del cingolo non è obbligatoria per l'assegnazione di una categoria di LP, rispettivamente, limbico e neocorticale, invece si sottolinea che è altamente improbabile che l'LP sia assente (-) nell'amigdala dell'LP limbico e nel lobo temporale mediale o nella corteccia del cingolo della LP neocorticale;

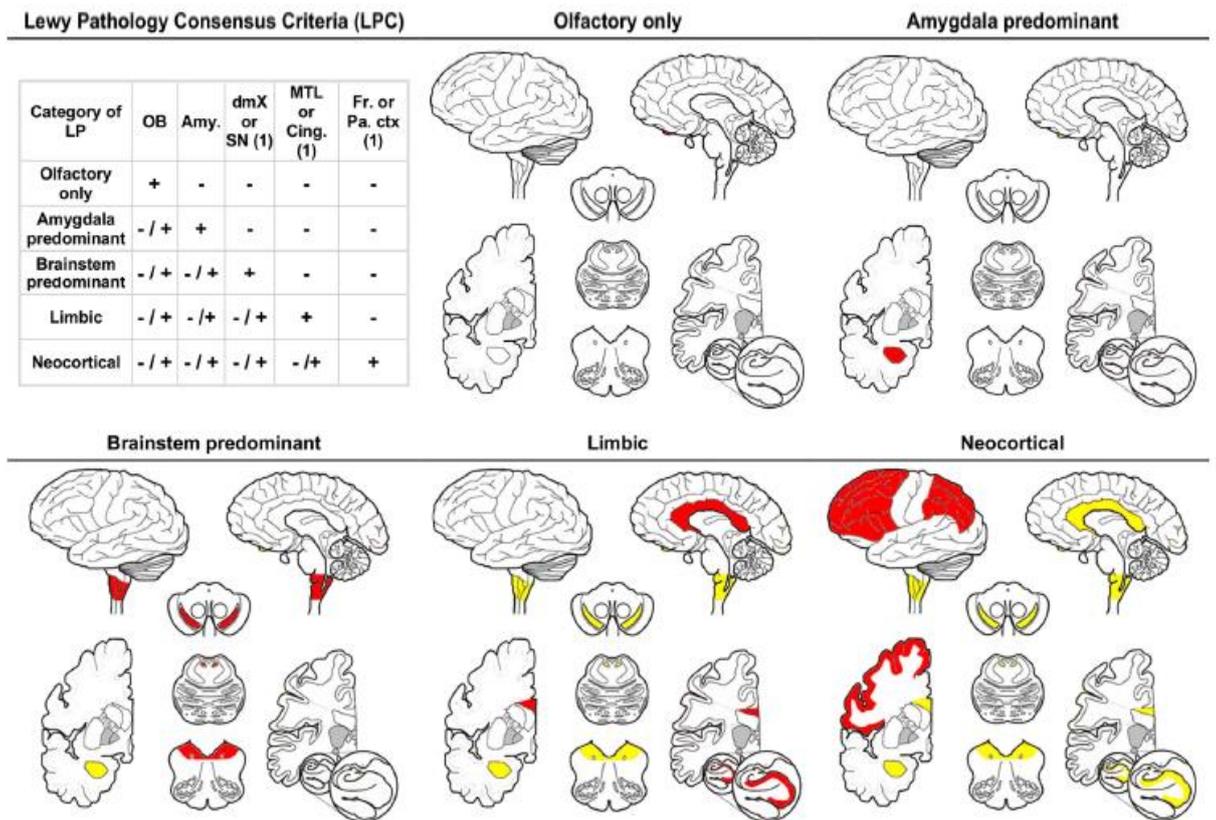


Figura 4 : I nuovi criteri di consenso della patologia di Lewy (LPC) (Attems et al., 2021).

Colore giallo, LP può essere assente (-) o presente (+);

colore rosso, LP deve essere presente (+).

OB: Bulbo/tratto olfattivo; dmX : nucleo motorio dorsale del nervo vago/ midollo; SN: substantia nigra; amy:Amigdala; MTL: Corteccia temporale mediale ; Cing: Corteccia cingolata; P. o Pa. ctx,: corteccia frontale o parietale.

1.8 CRITERI CLINICI

Caratteristica centrale: Demenza.

La demenza è definita, in accordo ai criteri DSM V, come un progressivo declino cognitivo di entità sufficiente a interferire con le normali funzioni sociali e lavorative, o con le normali attività quotidiane del paziente, è una caratteristica essenziale per fare diagnosi di DLB (Ian G. McKeith et al., 2017).

A differenza dell'AD, che in genere presenta perdita di memoria come sintomo più precoce di deficit cognitivo, la DLB è caratterizzata da deficit precoci nell'attenzione e nella funzione esecutiva e visuospaziale, con deficit mnesici presenti più avanti nel corso della malattia (Salmon et al., 1996). I primi sintomi includono difficoltà di guida (ad esempio, perdersi, giudicare male le distanze, non vedere segnali di arresto o altre auto) e prestazioni lavorative compromesse.

Il MMSE non è affidabile per differenziare tra i tipi di demenza. Tuttavia, la comparsa precoce di copie di figure (pentagoni sovrapposti), disegno dell'orologio compromessi può essere suggestiva di DLB, mentre i pazienti affetti da AD mostrano generalmente memoria e orientamento a breve termine compromessi come primi deficit nel MMSE (Ala et al., 2001). Anche le misure di funzione esecutiva e attenzione (ad esempio, test di trail-making, test di smistamento delle schede del Wisconsin, test di fluidità verbale di lettere e categorie) possono essere compromesse all'inizio della DLB (Bradshaw et al., 2006). La memoria verbale episodica è migliore nei pazienti DLB, che beneficiano maggiormente dei cues (richiami di memoria), riflettendo la componente sottocorticale della malattia (Mormont et al., 2003).

I pazienti con DLB con una patologia AD prominente (ad esempio con presenza grovigli neurofibrillari) possono avere un profilo cognitivo più caratteristico dell'AD e comunque le due malattie negli stadi più avanzati tendono a sovrapporsi come performance nei test neuropsicologici a causa dell'importante deficit globale. (Ian McKeith et al., 2004)

Caratteristiche cliniche principali

Fluttuazioni cognitive

Le fluttuazioni cognitive, dell'attenzione e della vigilanza possono verificarsi già agli esordi della DLB e si stima che siano una caratteristica presente nel 60-80% dei casi (I. G. McKeith et al., 1996). La gravità, la durata e il tipo di sintomi coinvolti nelle fluttuazioni sono piuttosto vari anche all'interno dello stesso paziente. Gli episodi possono essere lievi, come in un breve declino nella capacità di svolgere un'attività di vita quotidiana, o possono essere abbastanza drammatici da sembrare un evento ischemico o una crisi epilettica.

I caregivers spesso descrivono episodi in cui i pazienti sembrano "spegnersi" o perdere conoscenza, confondersi o comportarsi in modo bizzarro, avere un arresto vocale o motorio o diventare eccessivamente sonnolenti. Questi episodi possono durare da secondi a giorni e possono essere intervallati da periodi di funzionalità quasi normale.

Questa caratteristica di DLB è stata considerata la più difficile da valutare tra le caratteristiche cliniche principali, soprattutto per i medici inesperti in quanto le domande per suscitare il racconto, se troppo generali, possono ottenere false risposte positive in pazienti con altre forme di demenza (Ferman et al., 2004).

Esistono questionari che condividono, come caratteristica comune, la sollecitazione di raccontare più di un esempio di episodio di fluttuazione con dettagli descrittivi specifici riguardanti sintomi, gravità e durata.

La scala semistrutturata One Day Fluctuation Assessment può essere somministrata da medici meno esperti e genera un cut-off numerico per distinguere DLB dall'AD o dalla demenza vascolare (VaD) (M. P. Walker et al., 2000). Nella Mayo Fluctuations Composite Scale gli episodi da indagare sono: sonnolenza diurna, sonnellini diurni della durata superiore a due ore, assenze prolungate ed episodi di linguaggio disorganizzato; se ci sono almeno tre delle quattro caratteristiche, prima riportate, l'evento è più probabile da riferire a una DLB rispetto che a un AD (Ferman et al., 2004).

Le fluttuazioni nell'AD sono solitamente descritte vagamente, come "giorni buoni e giorni brutti" e sono spesso spiegate da fattori di stress esterni. Nella DLB, le fluttuazioni sono più spesso spontanee ed episodiche, apparentemente correlate a un'interruzione della consapevolezza o dell'attenzione che influisce sulla capacità funzionale (Bradshaw et al., 2006).

Allucinazioni visive

Le allucinazioni visive (AV), ricorrenti e complesse, si verificano in circa l'80% dei pazienti con DLB (Ian G. McKeith et al., 2017). Questi possono essere anche un segno precoce e possono precedere il parkinsonismo. In uno studio con conferma neuropatologica, le AV alla presentazione sono state la caratteristica clinica più utile per distinguere DLB dall'AD in cui sono relativamente più rare o comunque compaiono negli stadi più avanzati, con un valore predittivo positivo dell'83% (Ala et al., 1997; Tiraboschi et al., 2006). Tra i pazienti con DLB, quelli con allucinazioni visive sembrano avere deficit più gravi nell'attenzione visiva e nella funzione esecutiva rispetto a quelli senza AV, ma gradi simili di compromissione visuospatiale e visuo-percettiva (Cagnin et al., 2013). Le descrizioni vanno da immagini ben formate di persone o animali, a visioni più astratte come forme o colori. I pazienti hanno descritto AV anche estremamente complesse, come un dialogo in corso con una persona cara deceduta, possono anche descrivere percezioni visive sbagliate, in cui un oggetto sembra muoversi, ingrandire o allontanarsi dal paziente o cambiare forma. Se non specificamente sollecitate, le AV sono spesso sotto segnalate. La maggioranza dei pazienti riferisce che le AV appaiono quando hanno gli occhi aperti, nella semioscurità o alla fine della giornata. I pazienti possono avere o meno una consapevolezza della natura delle allucinazioni e le reazioni possono variare dalla paura, all'indifferenza o al divertimento (Bertram & Williams, 2012). L'aumento del numero di LB nel lobo temporale anteriore e inferiore e nell'amigdala è associato alla presenza e all'insorgenza di AV, ciascuna di queste aree è implicata nella generazione di immagini visive complesse. L'imaging perfusionale cerebrale dimostra una riduzione della perfusione occipitale nella corteccia visiva primaria e secondaria denotando una maggiore vulnerabilità del sistema visivo. Le AV sono associate a maggiori deficit nell'acetilcolina corticale soprattutto temporale e nelle proiezioni peduncolopontine al talamo, la loro presenza può prevedere una buona risposta alla terapia colinergica (I. G. McKeith et al., 2005). Le allucinazioni nella DLB non si manifestano come conseguenza dell'AD correlata e non sono associate alla dose di levodopa assunta o all'eventuale stato "on"/"off", inoltre l'elevata prevalenza del RBD in molti dei pazienti con DLB solleva la possibilità che un potenziale meccanismo sia rappresentato dall'intrusione delle immagini ipniche nello stato di veglia ('dream intrusion') (Ferman et al., 2013).

Disturbo comportamentale del sonno REM (RBD)

L'RBD è una parasonnia caratterizzata dalla mancanza dell'atonia fisiologica del sonno REM in pazienti che hanno comportamenti motori complessi e vocalizzazioni ricorrenti legati al sonno, in cui sembrano vivere ed "agire" i loro sogni, il cui contenuto è spesso caratterizzato da un tema di inseguimento o di aggressione (Boeve, 2008). I movimenti dell'RBD hanno una durata breve (meno di 60 secondi) e appaiono intenzionali. Variano in gravità, dai gesti benigni delle mani a quelli violenti come saltare dal letto o colpire il partner con cui si dorme. E' proprio il partner di letto che viene intervistato utilizzando la Mayo Sleep Questionnaire per rilevare l'RBD con un'alta sensibilità (100%) e specificità (95%), anche se lo strumento gold-standard per la diagnosi di RBD rimane la videopolisonnografia (Boeve et al., 2013). L'RBD è comunemente associato al DLB, infatti si verifica nell'76% degli individui (Ian G. McKeith et al., 2017), spesso all'inizio del decorso della malattia. Può precedere la diagnosi clinica di DLB fino a 20 anni. L'RBD non è specifico della DLB e si verifica frequentemente in pazienti con morbo di Parkinson (PD) e altre sinucleinopatie. (Ferman et al., 2011; Paparrigopoulos, 2005).

Il presunto meccanismo fisiopatologico dell'RBD è rappresentato dal danno ai centri del tronco encefalico (quali la formazione reticolare magno cellulare, il nucleo tegmentale laterodorsale, il nucleo peduncolo pontino) coinvolti nella regolazione del sonno REM, che conduce alla perdita della normale inibizione dei motoneuroni spinali durante la fase REM (Boeve, 2008)

Esistono condizioni che mimano l'RBD e che sono comuni nelle persone con demenza, ad esempio i risvegli confusionali, la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) o la sindrome dei movimenti periodici degli arti, che devono essere tutti esclusi per evitare una diagnosi falsamente positiva. Può anche essere visto in pazienti con narcolessia, lesioni strutturali nel tronco encefalico, e come effetto collaterale di alcuni farmaci, in particolare gli antidepressivi selettivi di ricaptazione serotonergici (SSRI). Se c'è qualche dubbio sul fatto che un disturbo del sonno sia dovuto a RBD, è necessario fare riferimento a una clinica del sonno specializzata e deve essere richiesta la PSG. (Ferman et al., 2011, Ian G. McKeith et al., 2017)

Parkinsonismo

I sintomi parkinsoniani, la bradicinesia e l'acinesia, la rigidità degli arti e/o il disturbo dell'andatura, sono osservati fino al 78% dei pazienti con DLB e possono essere gravi come nella PD idiopatica (D. Aarsland et al., 2001). Sono sintomi spontanei ma in parte dovuti ai neurolettici, per cui bisogna fare un'attenta anamnesi farmacologica, oppure a precedenti eventi cerebrovascolari ; per questi motivi, in casi equivoci, bisogna preferire un'ulteriore indagine di tipo strumentale come la DaT-SPECT (Ian G. McKeith et al., 2017).

La sintomatologia motoria può essere già presente all'esordio nel 25-50% dei casi o manifestarsi nel corso della patologia, generalmente bilaterale e simmetrica (Mayo & Bordelon, 2014). In particolare sono comuni rigidità degli arti, bradicinesia, instabilità posturale (I. G. McKeith et al., 2005), mentre il tremore si ritrova meno frequentemente rispetto al PD e, quando presente è tipicamente simmetrico e posturale, quadro compatibile con un maggior coinvolgimento motorio di tipo “non-dopaminergico(Mayo & Bordelon, 2014; I. G. McKeith et al., 2005) . L'andatura presenta riduzione dei movimenti sincinetici degli arti superiori e scivolamento dei piedi (Mayo & Bordelon, 2014)

Nonostante queste tendenze cliniche osservate, nessuna caratteristica sintomatologica distingue in modo affidabile il parkinsonismo della PD rispetto alla DLB. A differenziare la PDD e la DLB rimane la sequenza temporale della “1-year rule”, già citata precedentemente.

Caratteristiche di supporto

Ipersensibilità agli antipsicotici

Circa il 30-50% degli individui con DLB ha una grave ipersensibilità ai farmaci antipsicotici. Le reazioni acute includono parkinsonismo grave, a volte irreversibile e coscienza compromessa, a volte con altre caratteristiche che indicano la sindrome neurolettica maligna. Questo può verificarsi in individui senza parkinsonismo di base perché il fenomeno è legato a una disfunzione dei recettori dopaminergici D2 che sono poco espressi a livello striatale e spiccatamente antagonizzati (Piggott et al., 1998) e, in particolare, l'olanzapina (antipsicotico di seconda generazione) è il maggior responsabile di reazioni avverse in pazienti DLB. (Dag Aarsland et al., 2005).

Il fenomeno non è correlato alla dose. I farmaci antipsicotici possono anche precipitare o peggiorare la confusione o la disfunzione autonoma, e il loro uso è stato associato a un aumento da due a tre volte della mortalità.

Reazioni gravi agli antipsicotici sono meno comuni nei pazienti con PD (con o senza demenza) e non sono state descritte nell'AD. Nonostante l'elevata specificità di questa scoperta, la sfida farmacologica deliberata come strategia diagnostica non è ovviamente saggia. Una storia di tolleranza neurolettica non esclude la DLB o la futura ipersensibilità antipsicotica.

Cadute ripetute

Le cadute ricorrenti si verificano fino al 77% dei pazienti DLB e possono essere tra i primi sintomi (Allan et al., 2009). Le cadute possono sembrare verificarsi con o senza provocazione e possono essere correlate al parkinsonismo, alle fluttuazioni cognitive o all'ipotensione ortostatica.

Sincope, perdita transitoria di coscienza e disfunzioni autonome

Episodi di alterata o perdita di coscienza sono comunemente descritti. I pazienti possono perdere transitoriamente conoscenza, o possono essere svegli ma muti con sguardo fisso nel vuoto. Gli episodi possono anche assomigliare alla cataplessia, in cui i pazienti sviluppano atonia improvvisa e cadono a terra.

Questi possono verificarsi a seguito dell'ipotensione ortostatica nel 28% dei pazienti

e che può essere abbastanza grave da entrare in diagnosi differenziale con l'atrofia multisistemica (AMS) (Horimoto et al., 2003). L'ipersensibilità del seno carotideo è stata descritta anche in associazione con DLB e può essere alla base di episodi di sincope, può essere un marcatore generale della disfunzione autonómica correlato a lesioni della sostanza bianca (Kenny et al., 2004).

Gli episodi possono anche rappresentare una fluttuazione cognitiva estrema o possono essere analoghi al "congelamento" motorio visto nella PD idiopatica. Dovrebbero essere escluse anche altre eziologie come convulsioni, ictus, attacco ischemico transitorio o aritmia cardiaca.

Oltre all'ipotensione ortostatica e all'instabilità neurocardiovascolare discussa sopra, la disfunzione autonómica in DLB può includere incontinenza o ritenzione urinaria e stitichezza che sono tra i più comuni, precoci e anche prodromici in alcuni casi (Horimoto et al., 2003; Postuma et al., 2013). I sintomi autonómici sono più diffusi e gravi che nella PD, ma meno rispetto all'AMS (Thaisetthawatkul et al., 2004). L'incontinenza urinaria si verifica nelle fasi tardive dell'AD quando la demenza è grave, a differenza della DLB di cui può esserne un segno precoce (Del-Ser et al., 1996; Ransmayr et al., 2008).

Alcune piccole serie di casi suggeriscono che i test di disfunzione autonómica (ad esempio, risposte simpatiche al sudore, riflessi vasomotori cutanei, inclinazione head-up, risposta ventilatoria all'ipercapnia e variabilità della frequenza cardiaca) sono marcatamente anormali nei pazienti con DLB e possono aiutare a differenziare questi pazienti da individui con altre demenze neurodegenerative (Akaogi et al., 2009; Mizukami et al., 2009). Tuttavia, questo approccio diagnostico richiede una convalida indipendente e prospettica.

Ipersonnia e altri disturbi del sonno

L'ipersonnia, indicata anche come eccessiva sonnolenza diurna, è comune nei pazienti con DLB ed è dovuta alla deplezione colinergica proveniente dal nucleo basale di Meynert (Kasanuki et al., 2018). Oltre all'RBD, altri disturbi del sonno che possono essere osservati nella DLB sono: insonnia, apnee del sonno (ostruttiva o centrale), il disordine di movimento periodico dell'arto e la sindrome delle gambe senza riposo / Malattia di Willis Ekbohm (Boeve et al., 2002).

Iposmia

La diminuzione della funzione olfattiva è comune nei pazienti con DLB e altre demenze neurodegenerative, tra cui AD e morbo di Parkinson anche se sembra che la disfunzione olfattoria sia più marcata nei pazienti con DLB lieve rispetto all'AD lieve (S. S. Williams et al., 2009). Questo suggerisce un possibile aiuto dei test olfattori nel predire una conversione dei pazienti MCI a DLB piuttosto che verso un'AD.(Yoon et al., 2015)

Allucinazioni in altre modalità

Oltre alle allucinazioni visive, i pazienti con DLB possono anche sperimentare allucinazioni in altre modalità.

Le allucinazioni uditive possono essere ben formate, come ascoltare discorsi o musica più o meno distinte oppure avere l'impressione di ascoltare un televisore, o sentire squillare il telefono in un'altra stanza e sono più prevalenti nella DLB rispetto al PD.(Eversfield & Orton, 2019).

Le allucinazioni olfattive possono essere piacevoli (ad esempio, odore di fiori o di cibo) o sgradevoli (ad es. combustione della gomma).

I pazienti hanno descritto allucinazioni tattili come la sensazione di insetti sulla pelle o un gatto che spazzola contro la gamba e a differenza dei pazienti PD quando i pazienti con DLB cercano di toccare gli oggetti immaginari, spesso non scompaiono; gli oggetti immaginari tastati dai pazienti affetti da DLB presentano talvolta durezza e temperatura caratteristiche; gli oggetti immaginari vissuti dai pazienti affetti da DLB sono stati spesso influenzati dal comportamento dei pazienti, che a sua volta ha portato a ulteriori allucinazioni (Ukai, 2019).

La presenza di queste allucinazioni può anche richiedere un work-up per differenziare questa sintomatologia da convulsioni parziali, disturbi psicotici, intossicazione o astinenza da sostanze.

Deliri sistematizzati

I deliri si verificano comunemente nella DLB e possono essere elaborati, specifici e sistematici. Sono spesso radicati in allucinazioni o percezioni visive sbagliate che il paziente ha sperimentato in passato.

I temi comuni includono: il coniuge o il caregiver visto come un impostore (S. di Capgras) , la casa che non è la loro casa, la falsa credenza che le

persone in televisione o allo specchio parlino con loro, o ancora il delirio più comune rappresentato nel vedere persone che rubano (Tzeng et al., 2018)

Disturbi neuropsichiatrici

La depressione maggiore compare in circa il 20% dei pazienti DLB rispetto al 9% dei pazienti AD (Chiu et al., 2017). In uno studio di (Borroni et al., 2008) condotto su 92 pazienti con DLB al fine di valutare la frequenza e la correlazione dei sintomi psichiatrici e comportamentali con i deficit motori, hanno riscontrato che il più comune sintomo comportamentale era rappresentato dall'ansia (67,4%), seguito dalla depressione (61,9%) e dall'apatia (57,6%).

Il disturbo somatoforme (caratterizzato da un'alta frequenza di sintomi medicalmente inspiegabili) è una sindrome psichiatrica correlata ma distinta che può essere osservata nei pazienti con DLB. In uno studio, il 12% (15 su 124) dei pazienti con DLB ha mostrato sintomi di somatizzazione (Onofrij et al., 2010).

I sintomi osservati spesso hanno assunto qualità deliranti (deformazione del corpo, richieste di procedure mediche invasive) e sono stati associati a segni catatonici motori in otto pazienti.

1.9 INDAGINI STRUMENTALI

Scintigrafia miocardica

La scintigrafia miocardica con ¹²³I-MIBG dimostra una ridotta captazione nella DLB, che rappresenta una riduzione della innervazione simpatica postgangliare cardiaca. La MIBG, che è un analogo della guanetidina, agente bloccante adrenergico, con meccanismo di captazione e stoccaggio simile a quello della noradrenalina, nella DLB non viene captato dalle terminazioni nervose presinaptiche postgangliari del sistema nervoso adrenergico, in quanto sono ridotte (Taki et al., 2004). Questo test sembra avere un'elevata sensibilità e specificità per DLB (Treglia & Cason, 2012), e per questo è considerato un biomarker indicativo di DLB (McKeith et al., 2017) ed è utile nel distinguere la DLB e il PD (che mostra anomalie simili) dall'AD (King et al., 2011). Un rapporto di assorbimento da cuore a mediastino di <1,68 aveva una sensibilità, una specificità e un valore predittivo, tutti del 100% nella discriminazione tra 37 pazienti con DLB e 42 pazienti affetti da AD (Yoshita et al., 2006). Anomalie simili si vedono anche nel PD, ma non in AMS, nella paralisi sopranucleare progressiva (PSP) o nella degenerazione cortico-basale (CBD).

Risonanza magnetica

La RM è utile per la diagnosi differenziale con altre forme di demenza, soprattutto grazie alla valutazione dell'atrofia corticale: nella DLB, infatti, è evidente il pattern diffuso di atrofia della sostanza grigia rispetto ai controlli sani (Filippi et al., 2012) e una minor compromissione del lobo temporale mediale rispetto all'AD (Nedelska et al., 2015). Questa osservazione potrebbe in parte spiegare la minore compromissione della funzione mnemonica nella DLB, quanto meno nelle fasi iniziali, rispetto all'AD (Barber et al., 1999, 2000; I. G. McKeith et al., 2005). Sabatoli et al. (2008) hanno inoltre dimostrato come le due malattie neurodegenerative differiscano anche per il tipo di interessamento dell'ippocampo: nella DLB l'atrofia riguarda infatti prevalentemente la regione anteriore di CA1 e del subiculum ed infine la regione mediana di CA2 e CA3; nell'AD invece è per lo più a carico della "coda" dell'ippocampo, zona che comprende le regioni dorsali di CA1 e subiculum. Le analisi volumetriche delle scansioni RM hanno anche suggerito l'atrofia del putamen e della materia grigia mesopontina in DLB maggiore rispetto all'AD (Cousins et al., 2003).

SPECT e PET

Le metodiche di neuroimaging funzionale, SPECT e PET, forniscono utili elementi diagnostici tramite l'impiego di traccianti dopaminergici e traccianti aspecifici di perfusione o metabolismo.

L'utilizzo di ligandi specifici per trasportatori di dopamina con studi SPECT e PET hanno dimostrato bassa attività dopaminergica nello striato dei pazienti con DLB (McCleery et al., 2015). Questo si vede anche in PD, AMS e PSP, ma non nell'AD (Kemp & Holmes, 2007). Per cui se la DAT-SPECT è positiva non distingue il PD dalla DLB o dagli altri parkinsonismi (Z. Walker et al., 2015).

Uno studio su 326 pazienti con demenza ha riportato una sensibilità del 78 % e una specificità del 90% per il ¹²³I - 2beta - carbometossi - 3beta - (4-iodofenil) -N - (3fluoropropil) nortropano(FP-CIT) SPECT imaging per la diagnosi di DLB (Ian McKeith et al., 2007). Questo risultato porta a considerare questo test un biomarker indicativo nella diagnosi di DLB probabile o possibile (Ian G. McKeith et al., 2017), però bisogna ricordare che se l'esame è negativo questo esclude il PD ma non la DLB , in quanto una percentuale di pazienti fra il 3 e il 9% non presenta patologia nigrostriatale, quantomeno nelle fasi più iniziali della malattia (Thomas et al., 2017). Tuttavia, questa tecnica non è ampiamente disponibile per uso clinico.

L'FDG-PET permette di valutare il metabolismo funzionale cerebrale andando a discriminare zone più o meno avidi di glucosio.

In particolare, nella DLB si nota:

- un ipometabolismo occipitale laterale (corteccia visiva primaria) che di solito è ben conservato nell'AD (Gilman et al., 2005), ed è ben visibile anche una relativa ipoperfusione di questa area e della corteccia parietale mediante SPECT (immagine “a ferro di cavallo”) (Minoshima et al., 2001; Teune et al., 2010).
- un risparmio del lobo temporo-mesiale a differenza dell'AD
- un variabile grado di ipometabolismo nelle aree associative posteriori (parietale posteriore come nell'AD)
- un risparmio del cingolo posteriore rispetto a un ipometabolismo in corrispondenza del cuneo e precuneo il quale è attore importante nel network dorsale dell'attenzione. Questo ultimo reperto strumentale va sotto il nome di CIS ed è un pattern metabolico che differenzia la DLB dalle altre forme di demenza con buona accuratezza (J. Graff-Radford et al., 2014; Lim et al., 2009).

Caminiti et al. (2019) hanno dimostrato che i pattern di ipometabolismo del FDG-PET hanno un alto potere discriminativo nel distinguere la DLB dall'AD o PD con un'accuratezza maggiore del 90%, e una sensibilità maggiore dell'analisi semiquantitativa rispetto alla DAT SPECT nel discriminare tra DLB e AD, meno nelle forme atipiche di AD (es. atrofia corticale posteriore, afasia progressiva con variante logopenica)(Nestor et al., 2018b). La PET rimane un'indagine non ancora abbastanza specifica nonostante l'impronta digitale del segno dell'isola tipica della DLB, perciò rientra nei biomarkers di supporto della diagnosi di DLB (Ian G. McKeith et al., 2017).

Esiste una correlazione tra le caratteristiche cliniche principali e determinati pattern metabolici. Le fluttuazioni cognitive covariano negativamente con il metabolismo del lobo occipitale e positivamente con quello parietale. Le AV covariano negativamente con corteccia frontale dorsolaterale bilateralmente, cingolo posteriore e lobo parietale segno di una disconnessione frontoparietale. Il parkinsonismo covaria negativamente con il metabolismo parietale bilateralmente, precuneo e cingolo anteriore. L'RBD covaria negativamente con la corteccia parieto-occipitale bilateralmente, il precuneo e la zona frontale ventrolaterale. AV e RBD condividono una covarianza positiva con il metabolismo nel lobo temporale mediale, nel cervelletto, nel tronco encefalico, nei gangli basali, nei talami e nella corteccia orbitofrontale e sensorimotoria. Questi dati suggeriscono una correlazione clinico-topografica nella DLB, utile non solo nella diagnosi, ma anche nella stratificazione della severità prognostica del paziente (Morbelli et al., 2019).

Per quanto riguarda, nello specifico, il CIS non è connesso alle placche amiloidi ma ai depositi di grovigli neurofibrillari, però sappiamo che esistono più della metà dei casi di DLB che possiedono placche di beta-amiloide. Esiste una scala visuale FDG-PET del CIS (Gjerum et al., 2020) che ha mostrato come un gradiente visuale del CIS > 4 differenzi significativamente le forme DLB A β - da quelle DLB A β +, utile clinicamente considerando che le forme A β + presentano un declino cognitivo più veloce e una più bassa sopravvivenza rispetto alle forme DLB pure.

I grovigli neurofibrillari tipici dell'AD (AD-type NFT) aumentano con la progressione della DLB e rendono il CIS sempre meno evidente soprattutto in pazienti che presentano atrofia del lobo temporale che porta a deafferentazione delle sinapsi dalla zona limbica al cingolo posteriore. In pazienti con DLB lieve ma basso gradiente CIS si ha prognosi peggiore dovuta alla concomitante patologia AD-type NFT. Inoltre, il CIS è

molto più evidente con MMSE di 22 ma si riduce gradualmente al diminuire del MMSE e quindi alla progressione della demenza (Iizuka et al., 2017).

La C¹¹ -Pittsburgh Compound B (PIB) - PET è stata recentemente utilizzata per studiare in vivo il carico amiloideo nella DLB e altre demenze degenerative. E' stato dimostrato che più della metà dei pazienti con DLB probabile presentano deposizione di placche A β come nell'AD, da tenere in considerazione nella diagnosi differenziale considerando che nel 51-66% di pazienti DLB è stato confermato con riscontro autoptico una coesistente patologia AD (J. Graff-Radford et al., 2014).

Una captazione aumentata di PIB corticale globale distingue le forme DLB da AD o DLB-AD con un'accuratezza del 93 %. L'analisi basata sui voxel ha mostrato un risparmio dei lobi occipitali nelle forme DLB e DLB-AD rispetto a un accumulo amiloideo diffuso in tutta la corteccia nell'AD. Questo può essere dovuto al fatto che A β tende a depositarsi in regioni che mostrano un alto livello di intensità e plasticità sinaptica, nei pazienti DLB la plasticità sinaptica è compromessa a causa dei depositi di α -sinucleina nei terminali presinaptici e la corteccia occipitale è una delle regioni coinvolte (Kantarci et al., 2020).

Inoltre l'accumulo di C¹¹-PIB è più alto nella DLB rispetto al MCI-PD, PD e PDD, e potrebbe spiegare un meccanismo fisiopatologico di comparsa di demenza più precoce nella DLB rispetto alla PDD (Yousaf et al., 2019) .

Tuttavia, non ci sono ancora sufficienti evidenze per poter concludere che lo studio PET della deposizione cerebrale di amiloide possa fornire elementi di rilievo nella diagnosi differenziale della DLB.

La Tau-PET attraverso il radioligando 18F-AV-1451 riesce a identificare i depositi tau nei grovigli neurofibrillari della DLB anche se non sembrano influire nelle caratteristiche cliniche principali. La patologia tau è più comune con l'aumento dell'età e si presenta nel 13% dei pazienti in forma isolata e nel 15% in pazienti che hanno un concomitante deposito di amiloide suggerendo una probabile sinergia fisiopatologica nella DLB (Ferreira et al., 2020).

La captazione del 18F-AV-1451 a livello di precuneo e giro temporale inferiore sembra essere associato ha una compromissione cognitiva maggiore. La DLB probabile presenta una captazione maggiore del tracciante nella corteccia occipitale e temporo-parietale posteriore con risparmio del lobo temporale mesiale differenziandola dall'AD in cui abbiamo un'alta concentrazione di depositi tau visibili alla PET.

In generale sembra vi sia un gradiente di legame al tau da parte del radioligando : assente o minimo nel PD cognitivamente normale, basso in pazienti PD con deficit cognitivi, intermedio nei DLB e molto alto nell'AD (Yousaf et al., 2019).

Tuttavia, così come per la PET amiloide, sono necessari ulteriori studi per poter inserire la Tau-PET tra i biomarkers diagnostici della DLB, considerando anche la difficile disponibilità dell'esame per molti centri.

Poiché l' α -sinucleina è il principale costituente dei LB, ligandi specifici potrebbero essere molto utili per diagnosi e il monitoraggio della progressione della malattia di tutti i DLB. Il composto BF227 marcato con ^{11}C o ^{18}F è stato inizialmente progettato come un tracciante di $\text{A}\beta$ ma successivamente ha dimostrato di legarsi sia ai LB che alle placche amiloidi (Bauckneht et al., 2018).

Kikuchi et al. (2010) hanno dimostrato che BF227 PET può consentire la visualizzazione in vivo dei depositi di α -sinucleina nei pazienti affetti da AMS. Questo non succedeva in pazienti con DLB in quanto si è visto che il tracciante riconosce le inclusioni citoplasmatiche di α -sinucleina degli oligodendrociti presenti nell'AMS ma non le inclusioni neuronali della DLB.

Per questi motivi un radioligando specifico e affidabile di α -sinucleina rimane tutt'oggi un bisogno insoddisfatto.

Esistono anche traccianti colinergici PET che sono substrato dell'AChE come, ad esempio, il N- ^{11}C -methylpiperidine-4-yl propionate (^{11}C -PMP). PMP è specificamente idrolizzato da AChE e produce un metabolita idrofilo, N- ^{11}C -methylpiperidinol, che è bloccato nel cervello a causa della sua bassa lipofilia. E' stato dimostrato un deficit colinergico corticale maggiore nella PDD e DLB rispetto al PD, correlato con una peggiore performance nei test attentivi e di memoria di lavoro ma non nella severità dei sintomi motori. In uno studio SPECT con tracciante per recettori muscarinici (^{123}I -quinuclidinyl benzilate) è stato visto un aumento significativo della densità dei recettori nel lobo occipitale sia in PDD che in DLB, possibile substrato di disturbi visivi in queste malattie (Bauckneht, Arnaldi, et al., 2018).

1.10 TRATTAMENTO E PROGnosi

Il trattamento della DLB è a tutt'oggi ancora solo sintomatico, mirato a specifiche manifestazioni di malattia e basato su prove piuttosto limitate. Non ci sono trattamenti con evidenza di effetti che modificano la malattia.

Poiché i farmaci possono essere scarsamente tollerati, le strategie comportamentali, non farmacologiche, dovrebbero essere utilizzate quando possibile perché volte a modificare i triggers stressanti degli ambienti. La fisioterapia e gli ausili per la mobilità possono aiutare nella gestione del parkinsonismo.

L'educazione dei pazienti e degli operatori sanitari in merito a rischi, benefici e limitazioni dei trattamenti è importante.

Per quanto concerne il quadro cognitivo, nella DLB sono presenti importanti deficit della funzione colinergica neocorticale per cui dovrebbe essere evitata la prescrizione di farmaci anticolinergici e, al contrario, deve essere raccomandato l'utilizzo degli inibitori delle acetilcolinesterasi (AChEI) come farmaci di prima linea nel trattamento del cluster di sintomi cognitivi e psicotici poiché incrementano la funzione colinergica centrale (Dag Aarsland et al., 2004). Gli studi hanno dimostrato miglioramenti sia dei sintomi cognitivi che di quelli psicotici con il donepezil (Mori et al., 2012), la rivastigmina (I. McKeith et al., 2000) e la galantamina (D. Aarsland et al., 2003) in assenza di un significativo peggioramento della funzione motoria. La rivastigmina a 6-12 mg giornalieri ha dimostrato un significativo effetto clinico comportamentale sui pazienti DLB se titolato opportunamente (I. McKeith et al., 2000), invece per il donepezil solo un dosaggio di 10 mg per os è stata associato a un miglioramento cognitivo (Ikeda et al., 2015). La perdita di peso è un effetto collaterale riconosciuto degli inibitori della colinesterasi, ma nella maggior parte dei casi il grado di perdita di peso è modesto (Sheffrin et al., 2015). Emre et al. (2010) hanno valutato l'efficacia della Memantina in un trial placebo-controllo, randomizzato, a doppio cieco, riscontrando un miglioramento del quadro clinico globale e dei sintomi comportamentali nei pazienti con DLB lieve e moderata. Pertanto, anche la Memantina può costituire un'opzione terapeutica per questi pazienti.

Se un paziente sperimenta una psicosi grave e invalidante, deve essere presa in considerazione prima una prova con un inibitore della colinesterasi e/o l'abbassamento

della dose di farmaci antiparkinsoniani. Nel caso in cui si debba utilizzare un antipsicotico si preferiscono quelli atipici (eccezion fatta per l'olanzapina) come la clozapina, da utilizzare a dosi molto piccole al fine di ridurre il rischio di reazioni gravi da ipersensibilità (Dag Aarsland et al., 2005). Se la risposta clinica rimane invariata meglio cambiare con un farmaco della stessa classe, piuttosto che aumentare la dose del primo agente. Se si utilizza clozapina, è necessario ottenere frequenti conteggi del sangue per monitorare l'agranulocitosi.

Non ci sono stati studi sistematici sull'uso di antidepressivi, ansiolitici, benzodiazepine o anticonvulsivanti nel trattamento dei sintomi comportamentali e psichiatrici in DLB (Ian McKeith et al., 2004). Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono comunemente usati nel trattamento della depressione. Gli agenti triciclici sono evitati a causa delle loro proprietà anticolinergiche. Le benzodiazepine sono generalmente evitate, specialmente per uso a lungo termine, a causa della potenziale confusione, disturbo dell'andatura e agitazione paradossale.

Unica eccezione all'uso di benzodiazepine è l'RBD in cui il clonazepam a basse dosi (0,25 – 0,5 mg a notte) è generalmente efficace. Anche la melatonina può essere benefica alla dose di 3-12 mg a notte, sia in associazione con il clonazepam che in monoterapia, nei pazienti che non rispondono al clonazepam o in quelli che non tollerano dosi terapeutiche (Boeve, 2008). Il trattamento del disturbo del comportamento del sonno REM viene instaurato quando il disturbo diventa particolarmente intenso e frequente. Gli obiettivi della terapia dell'RBD sono minimizzare gli infortuni dei pazienti e dei loro partner di letto e ridurre la frammentazione del sonno.

Per quanto riguarda il versante motorio, la terapia dei sintomi parkinsoniani si basa sulla somministrazione di Levodopa in monoterapia alla più bassa dose possibile (con titolazione verso l'alto molto lenta) per evitare peggioramento sintomi psicotici (I. G. McKeith et al., 2005), anche se il ruolo e l'efficacia terapeutica della L-dopa nella DLB non sono stati definitivamente chiariti.

La terapia medica può migliorare i sintomi dell'ipertensione ortostatica nella maggior parte dei pazienti affetti da DLB utilizzando fludrocortisone, midodrina o una combinazione dei due (Thaisetthawatkul et al., 2004). Gli agenti anticolinergici per il trattamento dell'incontinenza urinaria dovrebbero probabilmente essere evitati nei pazienti con DLB che hanno ipotensione ortostatica.

Dati i numerosi e diversi sintomi clinici della DLB, non sorprende che i pazienti con questo tipo di demenza abbiano un deficit funzionale ed un peggioramento della qualità della vita superiore rispetto ai soggetti affetti da AD, anche quando il grado di demenza è simile. Il tempo di sopravvivenza a partire dalla diagnosi di demenza sembra aggirarsi intorno a 7,3 anni per la DLB rispetto agli 8,5 anni dell'AD con un'età media di sopravvivenza di 78 anni per la DLB e di 84,6 anni per l'AD (M. M. Williams et al., 2006). Oltre ad un aumento del rischio di mortalità nella DLB in confronto all'AD, è stato anche osservato che la DLB-AD si associa a maggiori costi socio-sanitari e a un maggior rischio di istituzionalizzazione dei pazienti (Lemstra et al., 2017).

CAPITOLO SECONDO

STUDIO SPERIMENTALE

2.1 SCOPO DEL LAVORO

Sotto iniziativa del consorzio Europeo DLB (E-DLB) è stato condotto uno studio multicentrico sul più grande gruppo, mai pubblicato, di pazienti con DLB probabile sottoposti a imaging FDG-PET in cui sono stati poi caratterizzati i pattern ipometabolici correlati all'espressione delle quattro caratteristiche cliniche principali (Morbelli et al., 2019). Nello stesso studio, si è utilizzato il MMSE come proxy della severità di malattia in relazione ai pattern metabolici DLB correlati, e si è vista una relazione inversa tra la gravità del deterioramento cognitivo e l'espressione del CIS (Morbelli et al., 2019). In effetti, l'espressione del CIS (e quindi la sua capacità di aumentare la specificità FDG-PET) differisce tra i diversi stadi della malattia, essendo più evidente nei pazienti con deterioramento cognitivo meno marcato. In questo studio, si è cercato di indagare, ulteriormente, le variabili demografiche (età e istruzione in particolare) che possono influenzare il pattern metabolico correlato alla DLB, partendo dalla stessa casistica e dallo stesso progetto di Morbelli et al. (2019).

Una più precisa caratterizzazione e correlazione clinica del pattern FDG-PET è rilevante per i seguenti motivi:

1. per sollevare il sospetto clinico di DLB in pazienti con una presentazione clinica di difficile caratterizzazione (Nelson et al., 2010).
2. per il sottogruppo di pazienti con una diagnosi clinica di DLB ma che sono negativi all'imaging DAT-SPECT al momento dell'esordio clinico (cioè circa il 10%) (Nobili et al., 2016);
3. per supportare la diagnosi differenziale nei paesi in cui i biomarkers indicativi, ovvero DAT-SPECT, scintigrafia 123I-MIBG e / o polisonnografia hanno una disponibilità limitata (Bauckneht et al., 2018; Kim et al., 2016; Nobili et al., 2016; Thomas et al., 2017; van der Zande et al., 2016). Inoltre, prima di misurare adeguatamente la validità analitica e clinica dei biomarkers di imaging, è fondamentale identificare potenziali covarianti che potrebbero influire sulle prestazioni diagnostiche del test (Frisoni et al., 2017).

In effetti, la DLB è considerata una malattia legata all'età, ma un esordio in soggetti più giovani rispetto al solito non è raro (Z. Walker et al., 2015). Inoltre, l'istruzione è un noto proxy socio-comportamentale per la riserva cognitiva (CR), che esprime la capacità di pazienti altamente istruiti di far fronte ai danni cerebrali e ridurre così i sintomi clinici (Stern et al., 2020). Sia l'età che l'istruzione (in termini di anni di scuola frequentati) sono variabili prontamente disponibili e hanno dimostrato di influenzare il metabolismo cerebrale nelle demenze neurodegenerative (Bauckneht et al., 2018; Pernecky et al., 2007). Sulla base di queste considerazioni, il presente studio mira a valutare l'impatto dell'età e dell'istruzione sul pattern metabolico correlato alla DLB in pazienti con DLB probabile inclusi nel database del consorzio E-DLB.

2.2 METODI

Progetto dello studio

L'E-DLB è costituito da diversi centri europei e uno statunitense che hanno accettato di condividere i dati clinici sui pazienti con DLB (Kramberger et al., 2017). L'E-DLB è uno sforzo multicentrico e globale concepito da centri attivi in diverse aree di ricerca sulla DLB la cui ambizione principale è raccogliere dati di biomarkers rappresentativi e di alta qualità dai pazienti DLB del consorzio, implementando così ulteriormente il consensus internazionale per l'uso di biomarcatori nei criteri diagnostici per DLB.

L'E-DLB Molecular Imaging Repository fa parte delle attività del Consorzio E-DLB che svolge altre attività simili che si occupano di RM ed EEG.

L'imaging retrospettivo e i dati clinici raccolti nei singoli centri per scopi clinici sono stati adeguatamente resi anonimi e trasferiti al centro di raccolta che esegue le analisi statistiche. La raccolta e l'utilizzo di dati clinici e di imaging retrospettivi in ciascun centro ha seguito i requisiti etici locali prima della condivisione.

Il presente studio si basa su scansioni FDG-PET raccolte retrospettivamente nel quadro dell'E-DLB Molecular Imaging Repository dopo l'approvazione del comitato etico istituzionale locale e si è arrivati ad avere 197 scansioni FDG-PET cerebrali anonime da 11 centri (solo 10/11 centri hanno aderito al presente studio). Le immagini FDG-PET, una volta ricostruite, sono state raccolte nel formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine).

I pazienti reclutati sono stati indirizzati a cliniche ambulatoriali e valutati su: memoria, disturbi del movimento, scale geriatriche, psichiatriche e neurologiche, come descritto

in dettaglio da Kramberger et al., (2017). I dati sono stati opportunamente anonimizzati e raccolti in un comune file Excel. Sono stati inclusi solo i pazienti con informazioni cliniche disponibili riguardanti le caratteristiche principali della malattia in accordo con i criteri diagnostici DLB del 2017 (Ian G. McKeith et al., 2017).

Dopo il controllo di qualità delle immagini e la valutazione della completezza dei dettagli disponibili dalle cartelle cliniche dei pazienti, il gruppo di studio finale era costituito da 169 pazienti con DLB probabile.

Ci sono stati dei motivi specifici per l'esclusione dei pazienti già descritti da Morbelli et al. (2019). In particolare, sedici pazienti sono stati esclusi per le scansioni FDG-PET di qualità non ottimale (cioè, vertice o cervelletto non completamente inclusi nell'immagine, tempo di assorbimento dopo la somministrazione di FDG-PET non conforme ai criteri di inclusione); altri dieci pazienti sono stati esclusi a causa della significativa mancanza di informazioni cliniche.

Altri trenta soggetti mancavano sporadicamente di alcuni dati (solo uno o due voci). Tenendo conto che ci potessero essere dei bias dai centri, si è optato per un modello di ricostruzione dei dati basato su un metodo che completa i valori mancanti. È stato usato un approccio duplice: per gli elementi interi e a valori reali (età, istruzione e punteggio MMSE), è stato usato un modello lineare; per le variabili categoriali (caratteristiche principali), è stato usato un sistema di classificazione ad albero. Entrambi i modelli sono stati provati sui casi completi aggiungendo il centro come covariata.

Infine, due pazienti inclusi in un precedente studio FDG-PET del consorzio DLB non sono stati considerati nella presente analisi in quanto appartenenti a un centro E-DLB, che non ha aderito al presente progetto

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono riportate nella Tabella 3, mentre il contributo e le caratteristiche dei pazienti relative ai diversi centri E-DLB di appartenenza sono riportati nella tabella 4 dei materiali supplementari in appendice.

Tabella 3: caratteristiche dei pazienti. I dati sono dei valori medi \pm deviazione standard. I numeri si riferiscono ai pazienti, se non altrimenti specificato.

disponibile in 150 pazienti; *disponibile in 73 pazienti ; ** disponibile in 89 pazienti
UPDRSIII : Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; N: negativo; P: positivo

Caratteristiche pazienti DLB (n= 169)	
Età	73.4 \pm 7.0
Sesso	
Maschio	92
Femmina	77
Istruzione (anni)	10.4 \pm 4.0
MMSE	22.4 \pm 4.6
Tempo dalla diagnosi #	2.7 \pm 2.1
UPDRSIII*	25.2 \pm 12.7
Caratteristiche cliniche principali	
Parkinsonismo	143 (84%)
RBD probabile	81 (48%)
Fluttuazioni Cognitive	108 (64%)
Allucinazioni Visive	104 (62%)
Frequenza delle caratteristiche principali	
1 caratteristica principale	19 (11%)
2 caratteristiche principali	63 (37%)
3 caratteristiche principali	53 (31%)
4 caratteristiche principali	34 (20%)
Trattamento	
Levodopa	66 (39%)
Inibitori della colinesterasi	122 (72%)
DAT SPECT** (P/N)	80/9

Procedura e pre-elaborazione FDG-PET

La FDG-PET è stato eseguito secondo le linee guida della European Association of Nuclear Medicine (EANM) (Varrone et al., 2009). In breve, i soggetti hanno digiunato per almeno sei ore. Prima dell'iniezione di radiofarmaci, la glicemia è stata controllata ed era <140 mg / dl in tutti i soggetti. Ai soggetti sono stati iniettati 185-250 MBq di FDG tramite una cannula venosa. L'intervallo di tempo minimo richiesto tra l'iniezione e l'inizio della scansione era di 30 minuti. Le immagini sono state ricostruite utilizzando l'algoritmo 'ordered subset – expectation maximization' (OSEM) e la correzione dell'attenuazione si è basata sulla TC o utilizzando una scansione di trasmissione incorporata utilizzando sorgenti di ^{68}Ge (per uno degli scanner utilizzati nel centro di Monaco e per Lovanio). La correzione della 'scatter' è stata eseguita utilizzando il software standard fornito dai produttori degli scanner. I dettagli sugli scanner utilizzati in diversi centri sono riportati nella tabella 2 in appendice. I file DICOM caricati sono stati esportati e convertiti nel formato Analyze.

La pre-elaborazione è stata eseguita utilizzando il software 'SPM8' (versione stand-alone) (Friston et al., 1993). Le scansioni PET sono state normalizzate utilizzando un template FDG-PET cerebrale ottimizzato per la demenza, come descritto da Della Rosa et al. (2014).

Analisi delle immagini

Le fasi di post-elaborazione sono riassunte nella Figura 5. In breve, si è applicato un approccio di parcellizzazione dell'intero cervello basato sui dati, guidato dall'analisi delle componenti principali (PCA). In seguito è stata fatta un'analisi di regressione lineare su ciascuno dei diversi livelli anatomici e funzionali (Baukneht et al., 2018; Perneczky et al., 2007). Tutte le analisi descritte sono state implementate in Matlab (v.9.5.0).

L'intento della PCA era quello di fornire più (~ 20) atlanti adattivi robusti (basati su ~ 500 partizioni) in grado di identificare le regioni rilevanti per la varianza dei dati locali. A questo scopo, le scansioni normalizzate nello spazio sono state normalizzate in intensità utilizzando come regione di riferimento la materia grigia dell'intero cervello e usando un filtro gaussiano ($\sigma = 1,5$ voxel, equivalente a 3 mm). In realtà, è stato applicato un volume di analisi leggermente maggiore per tenere conto degli effetti di ricaduta e dei problemi di registrazione. Il clustering k-mean era basato su autovettori ottenuti applicando la PCA. L'algoritmo k-mean utilizzava un insieme di punti

quadridimensionali (i valori con punteggio z delle coordinate x, y, z più l'autovettore) per costruire una parcellizzazione per ogni autovettore. Questa procedura ha fornito un atlante per autovettore, costituito da un insieme di 500 partizioni (volume medio \pm deviazione standard = 520 ± 250 voxels). L'ortogonalità degli autovettori assicura che ogni dato voxel faccia parte di un diverso vicinato nell'insieme dell'atlante.

L'intensità media in ciascuna partizione è stata calcolata e utilizzata come variabile dipendente di un modello di regressione lineare (LM) in cui le variabili indipendenti erano le caratteristiche cliniche principali (parkinsonismo, allucinazioni visive, fluttuazioni cognitive e RBD) e le variabili confondenti erano il punteggio MMSE, l'età, gli anni di istruzione, il sesso e il centro di provenienza. La mappa finale del valore p e del coefficiente è stata calcolata facendo la media sui primi 20 atlanti (sebbene ~ 10 siano considerati sufficienti, abbiamo calcolato la media fino a 20 atlanti per un'ulteriore stabilità). La mappa del valore p calcolata già nello studio precedente di Morbelli et al. (2019) ha restituito le regioni di interesse rilevanti (ROI) per tutte le caratteristiche principali ed è stata utilizzata per modulare i coefficienti, riflettendo la dimensione dell'effetto di ciascuna caratteristica in una partizione.

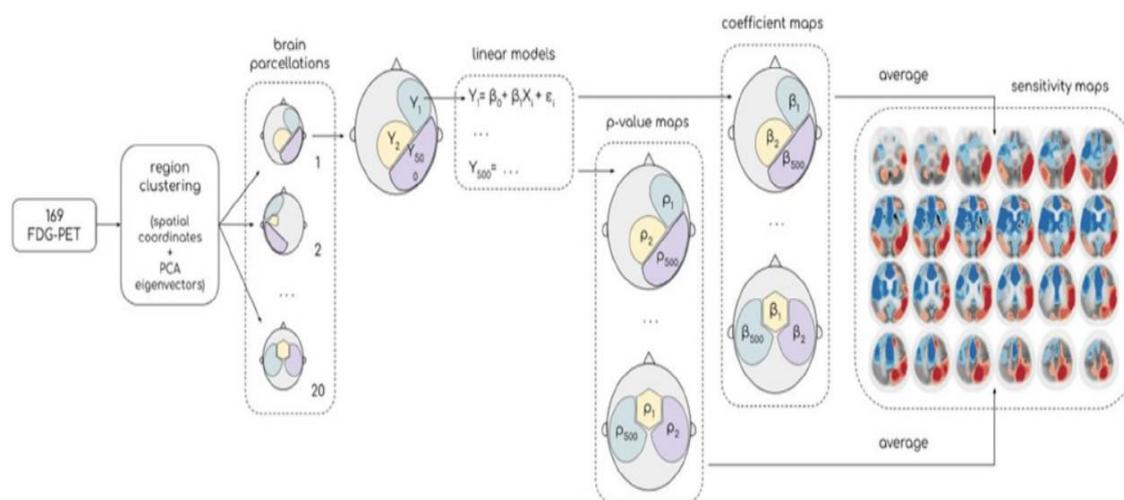


Figura 5 : Rappresentazione schematica delle fasi metodologiche .

Nella presente analisi per valutare la correlazione con età ed istruzione, si sono messe in correlazione le intensità locali rispetto a tutte le variabili confondenti nell'intero gruppo di pazienti con DLB. La normalizzazione locale (ovvero, una normalizzazione dell'intensità indipendente effettuata su ciascuna partizione e in ogni atlante) è stata

utilizzata per eguagliare le varianze dell'intensità al fine di fornire una mappa di sensibilità, una mappa i cui coefficienti possono essere confrontati tra regioni anatomiche indipendentemente dai valori di intensità locale e dall'intervallo di variazione. Questa rappresentazione è più adatta a mostrare l'effetto dell'età e dell'istruzione sui distretti anatomici.

La mappa di sensibilità è mascherata dalla mappa covariata del valore p in modo che le regioni di sensibilità siano incluse in quelle significative ($p < 0,05$). Si è stati, quindi, in grado di valutare l'effetto confondente dell'età e dell'educazione sulla presenza del pattern ipometabolico generale della DLB. Le mappe sensibili all'età e all'istruzione sono state corrette anche per altre variabili confondenti e / o potenzialmente rilevanti (punteggio MMSE, sesso, centro, istruzione ed età).

Infine, prima di eseguire le analisi, è stata effettuata la verifica della possibile collinearità tra età, istruzione e punteggio MMSE attraverso l'analisi di correlazione e il calcolo del fattore di inflazione della varianza (VIF).

2.3 RISULTATI

L'effetto dell'età e dell'istruzione sul metabolismo cerebrale, indipendentemente dall'espressione delle caratteristiche principali, è mostrato nelle Figure 6 e 7, rispettivamente (mentre le mappe di sensibilità del valore p sono riportate nella Figura 8 A e B in appendice). L'età covaria negativamente con il metabolismo della corteccia frontale media e superiore bilateralmente, con il cingolo anteriore e posteriore (BA 6, 8 e 31, rispettivamente). Al contrario, covaria positivamente con il metabolismo temporo-laterale, parietale posteriore nell'emisfero destro (BA 7).

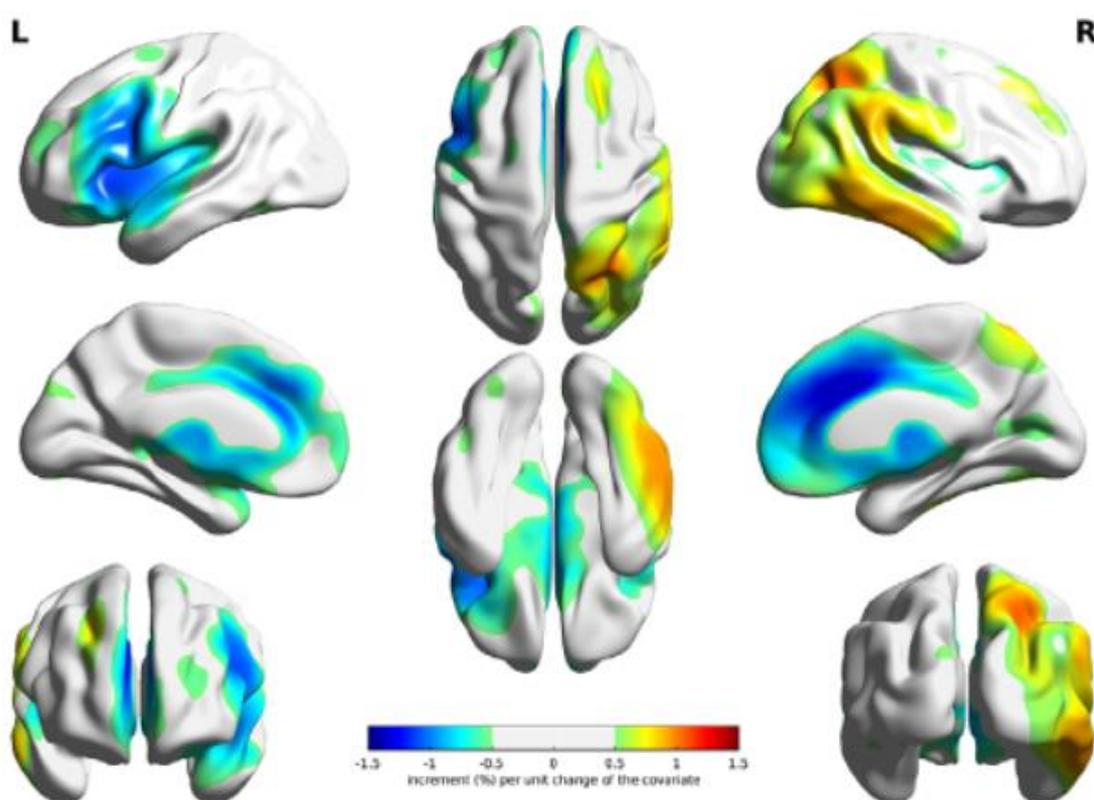


Figura 6: Influenza dell'età sui pattern metabolici della DLB (mappa sensibile all'età). Questa è una mappa dei coefficienti di regressione dei conteggi localmente normalizzati rispetto a tutte le altre variabili confondenti (MMSE, istruzione, sesso, centro). La mappa sensibile all'età mostra un incremento relativo (%) della captazione (normalizzata) dovuto a una variazione della variabile uguale a 1. La covarianza negativa o positiva con l'età segue il codice riportato nella barra. Le coordinate corrispondenti dei valori di picco e i p-value sono descritti in tabella 5 in appendice.

L'istruzione (come anni di scolarità) covaria positivamente con il metabolismo della corteccia frontale mediale, temporale media e mesiale (BA 21, 6 e 9) e con i gangli della base in entrambi gli emisferi; covaria, invece, negativamente con il metabolismo della corteccia parietale inferiore sinistra (BA 6) e con il precuneo.

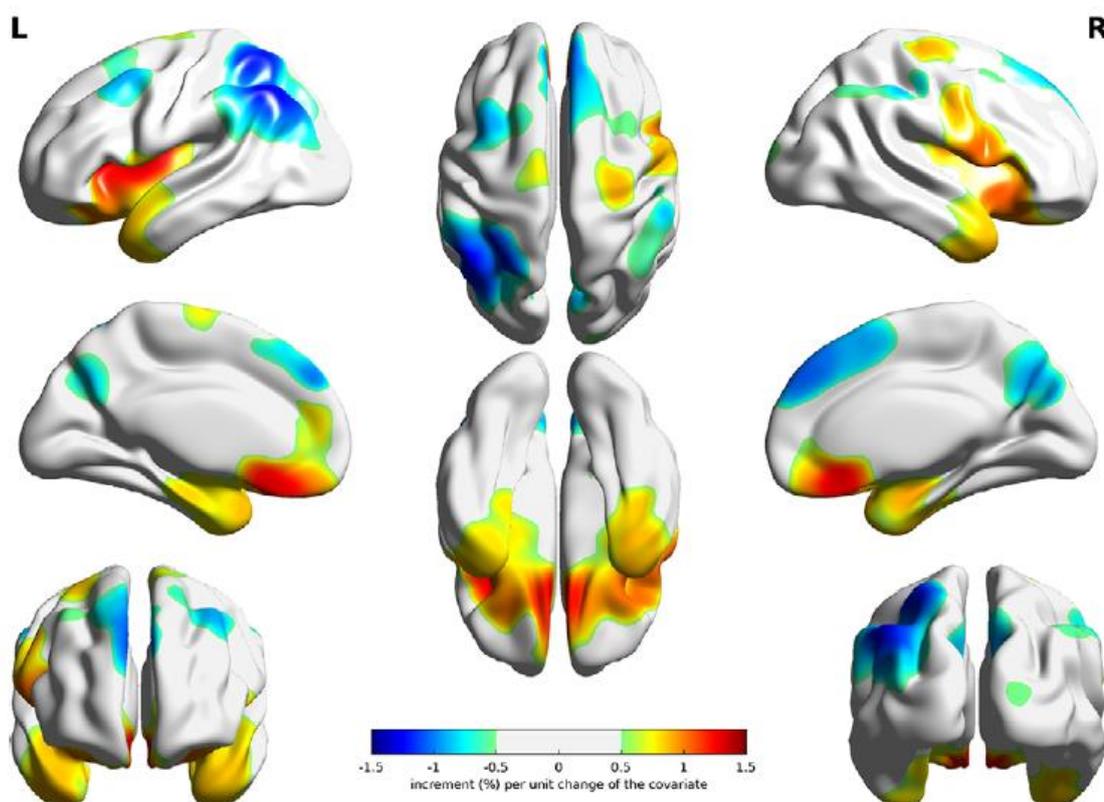


Figura 7: Influenza dell'istruzione sui pattern metabolici della DLB (mappa sensibile all'istruzione). Questa è una mappa dei coefficienti di regressione dei conteggi localmente normalizzati, rispetto a tutte le altre variabili confondenti (MMSE, istruzione, sesso, centro). La mappa sensibile all'istruzione mostra un incremento relativo (%) della captazione (normalizzata) dovuto a una variazione della variabile uguale a 1. La covarianza negativa o positiva con l'età segue il codice riportato nella barra. Le coordinate corrispondenti dei valori di picco e i p-value sono descritti in tabella 5 in appendice.

L'associazione tra età, MMSE e istruzione è mostrata nella figura 9 in appendice. La mancanza di associazione tra queste covariate è stata valutata per correlazione ($|\rho| < 0,1$ e $P\text{-value} > 0,3$ per tutte coppie), fattore di inflazione della varianza ($< 1,01$ per tutte le covariate) e modelli lineari, in cui ciascuna covariata era prevista dalle altre due (modelli non statisticamente significativi per qualsiasi combinazione: MMSE e istruzione $p = 0,85$, correlazione $0,01$; MMSE ed età $p = 0,29$, correlazione $-0,08$; Età e istruzione $p = 0,66$, correlazione $0,03$).

La significatività del modello di regressione (statistica F) è stata valutata anche per valutare il valore p della statistica F rispetto al modello nullo. Come riportato nella Figura 10 in appendice, la varianza è adeguatamente spiegata dal modello nella maggior parte delle regioni. Poiché l'età, gli anni di istruzione e il punteggio MMSE erano variabili in gran parte indipendenti, non correlate tra loro, abbiamo quindi esaminato se le mappe dell'intensità metabolica fossero specificamente associate all'età, all'istruzione e al punteggio MMSE in base all'età e al livello di istruzione stessi. Per esplorare queste relazioni, abbiamo diviso l'intero campione di pazienti in quattro gruppi in base all'età media (73,1 anni) e all'istruzione (10,4 anni), ottenendo quattro classi. Erano rappresentati da pazienti di età inferiore a 73,1 anni con istruzione bassa (LE: low education) o alta (HE: high education) e da pazienti di età superiore a 73,1 anni con LE o HE. La direzione delle correlazioni è descritta come prevista per il punteggio MMSE e l'istruzione (cioè, covarianza positiva tra metabolismo e punteggio MMSE, covarianza negativa tra metabolismo e istruzione). In sintesi, la gravità del deterioramento cognitivo ha chiaramente influenzato il metabolismo del PCC nei pazienti HE, indipendentemente dall'età, ma non nei pazienti LE.

L'**educazione** covaria con il metabolismo del PCC, della corteccia frontale mediale e del lobo frontotemporale destro nei pazienti con HE più giovani, invece, non mostra un'associazione significativa nelle altre tre classi.

L'associazione tra **l'età** e il metabolismo cerebrale era meno evidente nei pazienti con HE, mentre covariava positivamente con il metabolismo bilaterale parieto-occipitale nei pazienti con LE più giovani e negativamente con le regioni temporo-occipitali mediali bilaterali nei pazienti con LE più anziani.

2.4 DISCUSSIONE

Nel presente studio, abbiamo evidenziato un diverso impatto dell'età e dell'istruzione sui pattern ipometabolici correlati alla DLB e, in particolare, sull'espressione del CIS, la caratteristica FDG-PET più specifica nei pazienti DLB.

Infatti, l'età covaria negativamente con il metabolismo nel cingolato posteriore, riducendo così la comparsa della CIS nei pazienti più anziani, un effetto che si è precedentemente dimostrato nelle forme di demenze più gravi (Morbelli et al., 2019). Al contrario, l'educazione covaria negativamente con il metabolismo del precuneo bilateralmente mentre non covaria con il metabolismo del PCC, suggerendo che la CR può rendere la CIS ancora più evidente.

L'effetto della CR sul metabolismo cerebrale nei pazienti con DLB era stato precedentemente segnalato da Pernecky et al. (2007). Questi autori hanno dimostrato che il metabolismo della corteccia temporo-parieto-occipitale sinistra era inversamente correlato con gli anni di scolarizzazione in una coorte di ventuno pazienti con DLB e, in linea con questi, si è riscontrata una prevalente covarianza negativa dell'educazione con il metabolismo della corteccia associativa posteriore sinistra. In effetti, si ritiene che le cortecce parietali posteriori giochino un ruolo chiave in domini come la pianificazione visuospatiale (Basso & Saracini, 2020; Beretta et al., 2019) e il controllo spaziale dell'andatura (Rubino et al., 2014) che sono classicamente coinvolti nella DLB. Tuttavia, l'approccio di questo studio in una coorte più ampia ha dimostrato un ipometabolismo in una rete frontoparietale più ampia ed è stato in grado di evidenziare un effetto specifico sul CIS. Questa evidenza concorda con il costrutto generale della CR nella demenza neurodegenerativa (Stern et al., 2020) e con la vulnerabilità di molteplici reti cerebrali su larga scala nella DLB, che è stata evidenziata in altre coorti indipendenti di pazienti con DLB (Iaccarino et al., 2018; Sala et al., 2019). In questo quadro, Carli et al. (2020) hanno eseguito un'analisi di connettività metabolica in trentatré pazienti con probabile DLB con l'obiettivo di rivelare l'effetto dell'istruzione e dell'occupazione lavorativa come indicatore di CR. In linea con i risultati di questo studio, questi autori hanno dimostrato che, nei soggetti DLB altamente istruiti, l'istruzione è associata a una maggiore connettività metabolica in diverse regioni corticali; parti delle regioni legate alle funzioni esecutive e dell'attenzione, e il default mode network posteriore rappresentano probabilmente un meccanismo compensatorio. Da notare come nello stesso studio, una maggiore complessità occupazionale è stata, a

sua volta, associata a una ridotta connettività della porzione anteriore del default mode network. Gli autori hanno commentato questi risultati come meccanismi di resilienza, quindi ulteriormente alla base della complessità del costrutto della CR con la necessità di considerare i diversi componenti della CR in ulteriori studi. Inoltre, a livello del singolo paziente, ci si aspetta che i pazienti con CR più alta esprimano in modo più marcato le peculiari caratteristiche ipometaboliche della malattia neurodegenerativa sottostante (Mainta et al., 2018; Morbelli et al., 2013; Perneczky, Diehl-Schmid, et al., 2007). È, infatti, ragionevole ipotizzare che l'FDG PET sia in grado di evidenziare i diversi pattern correlati alla malattia neurodegenerativa, mentre non è possibile identificare un pattern unico correlato alla CR ma piuttosto un'espressione più prominente del tipico pattern correlato alla malattia in pazienti con CR alta. La covarianza positiva, qui evidenziata, tra l'educazione e il metabolismo del lobo temporale mesiale (MTL) supporta ulteriormente questo concetto, poiché il metabolismo relativamente risparmiato nell'MTL è previsto nei pazienti con DLB a differenza dei pazienti con AD (Burton et al., 2009).

Infine, questa ipotesi è anche in linea con l'evidenza derivata dal precedente studio nello stesso gruppo di pazienti con DLB (Morbelli et al., 2019) che mostra una covarianza positiva tra l'educazione e l'espressione dei pattern metabolici associati alle caratteristiche principali della malattia nei pazienti. In particolare, in accordo con Morbelli et al. (2019) e Huber et al. (2020), abbiamo qui confermato la presenza di una covarianza positiva tra il metabolismo dei gangli della base e l'educazione, suggerendo che ci si dovrebbe aspettare un metabolismo relativamente conservato nei gangli della base, specialmente nei pazienti con DLB altamente istruiti (già caratterizzati da una disponibilità di dopamina striatale significativamente ridotta).

Dal punto di vista metodologico, un punto di forza della presente analisi è la sua stabilità, che è dovuta alla media sui molti atlanti PCA-driven, combinata con la piccola sovrapposizione di VOI (volumi di interesse) che incorporano lo stesso voxel ma appartenenti a diversi atlanti. Man mano che il numero di atlanti cresce, le mappe di sensibilità e i pattern convergono verso una soluzione stabile. Inoltre, il presente metodo consente di visualizzare i patterns correlati alla DLB, sia in termini di ipometabolismo che di metabolismo preservato. Questi risultati possono essere di interesse anche per guidare il medico di medicina nucleare nella refertazione del singolo paziente in clinica. L'effetto dell'età sul metabolismo cerebrale nei pazienti con DLB è in qualche modo previsto, sebbene scarsamente studiato (Habes et al., 2020), ma ha diverse implicazioni

rilevanti. Innanzitutto, è noto che l'invecchiamento è associato all'atrofia dell'ippocampo (Fraser et al., 2015) e che il cingolo posteriore è densamente interconnesso con l'ippocampo e la regione paraippocampale (Braak & Braak, 1996; Morbelli et al., 2010). L'FDG-PET misura il consumo di glucosio, che riflette l'attività sinaptica basale locale e integrata, e quindi è principalmente sensibile alla disfunzione sinaptica piuttosto che alla perdita neuronale locale (Magistretti, 2000). Di conseguenza, nei pazienti anziani con DLB con atrofia MTL più prominente, ci si aspetta di trovare un ipometabolismo più prominente nelle regioni direttamente connesse con l'ippocampo, cioè il PCC, in modo simile all'AD (Neth et al., 2019).

Questa osservazione ha potenziali ripercussioni sull'accuratezza di due dei biomarcatori di imaging che potrebbero aiutare a supportare la diagnosi differenziale tra AD e DLB. In effetti, si prevede un'atrofia relativamente meno marcata a livello di MTL alla risonanza magnetica nei pazienti con DLB rispetto ai pazienti con AD che mostrano la stessa gravità della malattia (Burton et al., 2009). Di conseguenza, la parziale disconnessione funzionale tra MTL e cingolato posteriore potrebbe ridurre il metabolismo del PCC e, quindi, l'espressione della CIS nei pazienti anziani con DLB (Chiaravalloti et al., 2016; Ota et al., 2014).

Allo stesso modo, la covarianza negativa tra età e corteccia frontale bilaterale e cingolato anteriore è in linea con studi precedenti che dimostrano che il metabolismo e l'atrofia in queste regioni sono costantemente coinvolti nell'effetto dell'invecchiamento (Chételat et al., 2013; Kalpouzos et al., 2009; Malpetti et al., 2017).

Abbiamo trovato una prevalenza della corteccia associativa posteriore destra in covarianza positiva con l'età. Pertanto, i pazienti più giovani con DLB esibirebbero un metabolismo del glucosio più alterato in quelle regioni che sono rilevanti per aspetti peculiari della funzione pratica, come l'aprassia costruttiva e la trasformazione visuomotoria (Chen et al., 2016), che rappresentano le caratteristiche neuropsicologiche chiave della DLB. In un precedente rapporto, Ko et al. (2017) non sono riusciti a trovare alcun effetto correlato all'età sui livelli del metabolismo cerebrale nella DLB, ma il loro studio è stato limitato a soli 18 pazienti. La rilevanza clinica e fisiopatologica di tale asimmetria deve essere ulteriormente esplorata sia nella DLB palese che nella DLB prodromica.

Per affrontare appieno la varianza del modello, abbiamo anche esaminato se le relazioni tra metabolismo da un lato ed età, punteggio MMSE e istruzione dall'altro dipendessero

dall'età e dal livello di istruzione dopo aver accertato che queste variabili non erano correlate tra loro. I risultati sembrano mostrare in modo interessante che queste relazioni possono cambiare con l'invecchiamento e con il livello di istruzione. Ad esempio, la relazione tra la gravità del deterioramento cognitivo e la presenza del CIS era ben evidente solo nei pazienti con HE. Al contrario, l'effetto dell'età era evidente solo nei pazienti LE dimostrando che più giovane è il paziente nella classe più giovane, più bassi sono i livelli metabolici nella corteccia parieto-occipitale bilaterale, mentre più anziano è il paziente nella classe più anziana, più bassi sono i livelli metabolici nella corteccia temporo-occipitale mediale bilateralmente. Questa informazione può avere un impatto sul miglioramento dell'interpretazione e della refertazione delle immagini in un singolo paziente, anche se va notato che il numero di soggetti in ciascuna classe risultante era piuttosto basso (circa 40 pazienti ciascuno). Questa limitazione qualifica i dati attuali come di natura esplorativa, richiedendo la conferma in campioni più ampi e indipendenti. Per tutti questi motivi, l'effetto qui evidenziato dell'età e dell'istruzione sul tipico pattern correlato alla DLB è di rilevanza data la recente pubblicazione dei criteri di ricerca per la diagnosi della DLB prodromica. In effetti, l'FDG PET è stato elencato tra i biomarcatori di supporto anche nel contesto iniziale della DLB prodromica. Tuttavia, la frequenza della CIS nella DLB prodromica dovrebbe essere stabilita in futuri studi prospettici che, dati i risultati attuali, dovranno considerare l'effetto concomitante di variabili non strettamente correlate alla patofisiologia della malattia come l'età e la CR.

Il presente studio ha dei limiti. In primo luogo, come nella maggior parte degli studi di neuroimaging in pazienti con malattie neurodegenerative, abbiamo definito la diagnosi probabile secondo criteri clinici e non era disponibile una conferma patologica. Tuttavia, la specificità della diagnosi clinica nella DLB è piuttosto alta (circa il 90%) e la diagnosi di DLB è stata eseguita in centri specializzati e confermata al follow-up. Data la natura naturalistica del presente gruppo i dati clinici completi non erano disponibili per tutti i pazienti. Va notato che la robustezza del metodo sopra discussa non può compensare la scarsità di dati. Pertanto, i risultati possono essere soggetti a fluttuazioni e devono essere considerati indicativi, in attesa di convalida su un set di dati più ampio. Per lo stesso motivo, il DAT SPECT era disponibile solo in circa la metà dei pazienti inclusi. Inoltre, lo stato dell'amiloide dei pazienti arruolati è sconosciuto. Come precedentemente dimostrato da studi PET che studiano l'impatto dell'amiloidosi cerebrale sulla neurodegenerazione nella DLB (Kantarci et al., 2020), lo stato

dell'amiloide potrebbe, teoricamente, aver influenzato l'espressione della CIS e la sua relazione con l'età e la CR. Tuttavia, l'associazione tra l'espressione di CIS e la concomitante patologia A β è ancora controversa. Infatti, mentre alcuni studi hanno evidenziato che il metabolismo del cingolo posteriore potrebbe essere intatto nei pazienti con DLB positivo all'amiloide (Z.-B. Gao et al., 2018), altri suggeriscono che il grado di espressione del CIS possa essere correlato alla patologia A β (Gjerum et al., 2020; J. Graff-Radford et al., 2014). A questo proposito, va notato che la nostra significatività del modello di regressione (statistica F) ha mostrato che la varianza è adeguatamente spiegata dal modello nella maggior parte delle regioni ma con una variabilità regionale del valore p. Questa evidenza potrebbe suggerire che il modello potrebbe trarre vantaggio dall'introduzione di altre covariate oltre a quelle qui utilizzate. La presenza di amiloidosi cerebrale, livelli di glucosio plasmatico al momento dell'iniezione del tracciante e altri surrogati per la CR, come l'occupazione, potrebbero essere utili in studi futuri per spiegare ulteriormente la varianza. Infine, data la natura multicentrica dello studio, i pazienti sono stati acquisiti su diversi scanner PET. Tuttavia, per ridurre la variabilità inter-scanner e inter-centro, si è controllato ogni scansione per la sua qualità e aderenza alle linee guida procedurali EANM, e tutte le analisi sono state adattate in base al centro di appartenenza considerando anche le variabili confondenti, inclusi MMSE e sesso.

CONCLUSIONI

In conclusione, i risultati suggeriscono che i meccanismi correlati alla CR influenzano specificamente il pattern metabolico generale correlato alla DLB rendendo l'espressione della CIS più prominente. Al contrario, la CIS tipica della DLB può essere attenuata nei pazienti più anziani, come precedentemente dimostrato nei pazienti con DLB con demenza più grave. I risultati attuali suggeriscono, quindi, che variabili non specifiche della malattia come la CR e l'invecchiamento possono essere un'ulteriore fonte di eterogeneità nella relazione tra presentazione clinica e pattern metabolici correlati nei pazienti con DLB. Questa scoperta sottolinea l'importanza di adattare l'interpretazione dei risultati dei biomarcatori tenendo conto delle caratteristiche dei singoli pazienti. Perciò una correlazione completa, in vivo, tra caratteristiche cliniche e biomarkers di imaging è ancora particolarmente rilevante nei pazienti con DLB, soprattutto data l'attuale mancanza di radiotraccianti per la deposizione di α -sinucleina, che potrebbe consentire una correlazione clinica/patologica in vivo.

APPENDICE

Tabella 2 Panoramica dei centri partecipanti e delle attrezzature

E-DLB centri	Amsterdam (1)	Amsterdam (2)	Barcelona	Brescia	Genoa	Geneva (1)	Geneva (2)	Geneva (3)	Ljubljana	Linköping	Leuven	Munich (1)	Munich (2)	Munich (3)
Modelli e Manufatturer	Siemens EC AT EX AC T HR +	Philips Gemini TF PET /CT	Philips Gemini TF	GE Healthcare Discovery STE PET	Siemens Hirez PET /CT	Siemens Biograph mC T PET /CT	Siemens Biograph True Point PET /CT	Siemens Biograph mC T	GE Discovery 710 PET /CT	Siemens EC AT HR +	Siemens Biograph 64 True Point	Siemens EC AT	GE Discovery 690/ 201 0	
Risoluzione spaziale														
In-plane FWHM (mm)	4.4	4.8	5.3	5.55	5.8	4.40	4.70	5.5	4.7	6	5.70	6.20	5.55	
Slice thickness	5.12 *	2	2	3.27	3.75	2	2	2	3.27	2.43	1.34	2.04	1.17	
Axial Field of View (mm)	155	184	5.3	155	162	221	162	162	157	155	162	162	157	

*ricostruito 2.425

FWHM, Full width at half-maximum height

Tabella 4 : Caratteristiche dei pazienti in relazione ai vari centri E-DLB di appartenenza.

Center	f	m	Age (years)	Education (years of schooling)	MMSE
Amsterdam	1	7	67.2 ± 8.7	5.9 ± 1.4	24.2 ± 3.8
Brescia	2	6	69.1 ± 7.8	8.2 ± 3.5	22.5 ± 4.8
Genoa	17	10	76.9 ± 5.6	8.3 ± 3.6	21.9 ± 4.9
Leuven	12	24	72.1 ± 7.0	10.9 ± 3.1	23.4 ± 4.4
Linkping	1	6	69.0 ± 5.4	5.2 ± 0.5	26.5 ± 3.0
Ljubljana	9	18	73.9 ± 6.4	10.7 ± 3.0	21.0 ± 3.9
Geneva	6	11	74.8 ± 7.7	12.2 ± 3.7	20.6 ± 4.4
Munich	29	10	76.0 ± 5.1	12.7 ± 3.3	21.4 ± 4.9

I dati sono presentati come ± deviazione standard

f, numero di femmine

m, numero di maschi

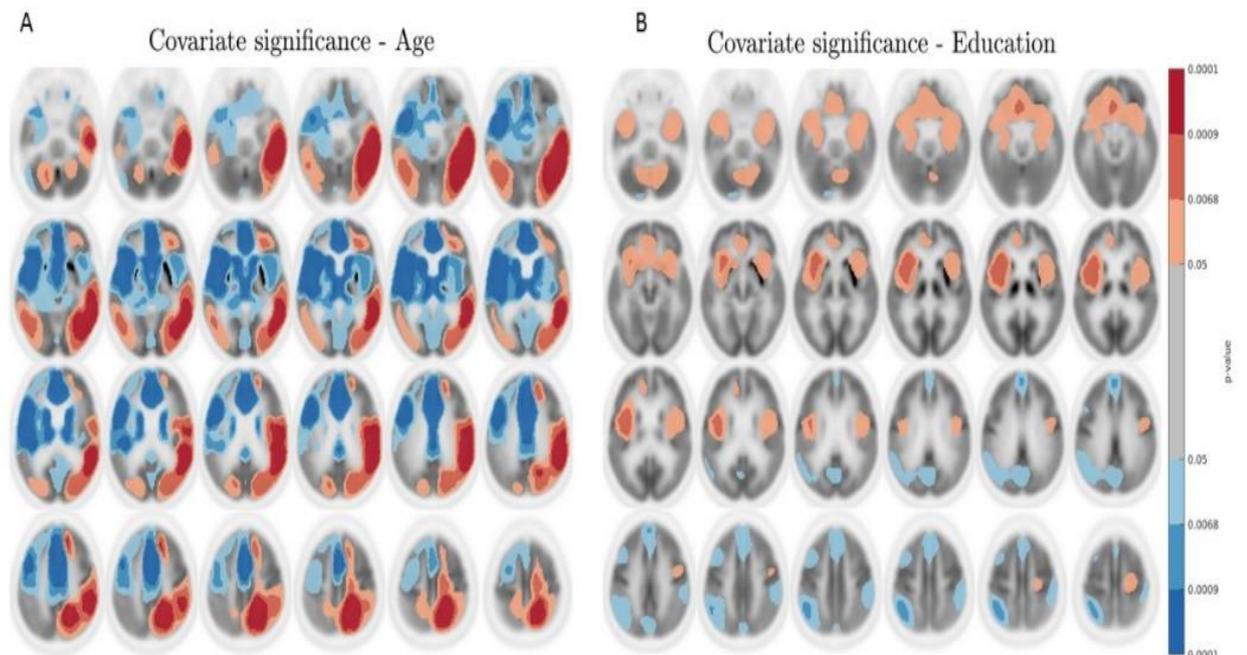


Figura 8 : effetto dell'età (A) e dell'istruzione (B) sul metabolismo cerebrale indipendentemente dall'espressione delle caratteristiche cliniche principali.

Tabella 5 Coordinate dei p values e dei valori di picco nelle varie aree cerebrali.

Pattem	X	Y	Z	Location of peak value	VOI weight	P	Volume
Effect of education	-44	-52	54	Right inferior parietal lobule. BA40	Negative	0.009	2149
	28	-24	62	Left precentral gyrus. BA 4	Positive	0.0166	131
	56	-32	52	Left postcentral gyrus. BA40	Negative	0.0129	474
	-40	12	48	Right middle frontal gyrus. BA 6	Positive	0.0164	178
	0	50	34	Left medial frontal gyrus. BA 9	Positive	0.0109	997
	52	-2	14	Left precentral gyrus. BA 6	Positive	0.0139	726
	-4	26	-16	Right medial frontal gyrus. BA 25	Positive	0.011	1569
	-38	8	-34	Right middle temporal gyrus. BA21	Positive	0.0182	185
	12	-60	-40	Right cerebellum.	Positive	0.014	1193
	-1	-47	32	Left precuneus. BA 31	Negative	0.0139	741
Effect of age	-28	0	64	Right superior frontal gyrus. BA 6	Negative	0.0052	258
	2	16	30	Left cingulate gyrus. BA 24	Negative	0.0002	41876
	18	36	40	Left superior frontal gyrus. BA 8	Negative	0.0029	648
	-14	-80	24	Right cuneus. BA 18	Negative	0.0068	142
	34	38	5	Left middle frontal gyrus. BA 10	Negative	0.0056	347
	-48	-58	-14	Right fusiform gyrus. BA 37	Negative	0.0037	1844
	-18	-62	-50	Right superior parietal lobule. BA7	Positive	0.0031	1178
	24	-60	20	Left posterior cingulate. BA 31	Negative	0.004	614

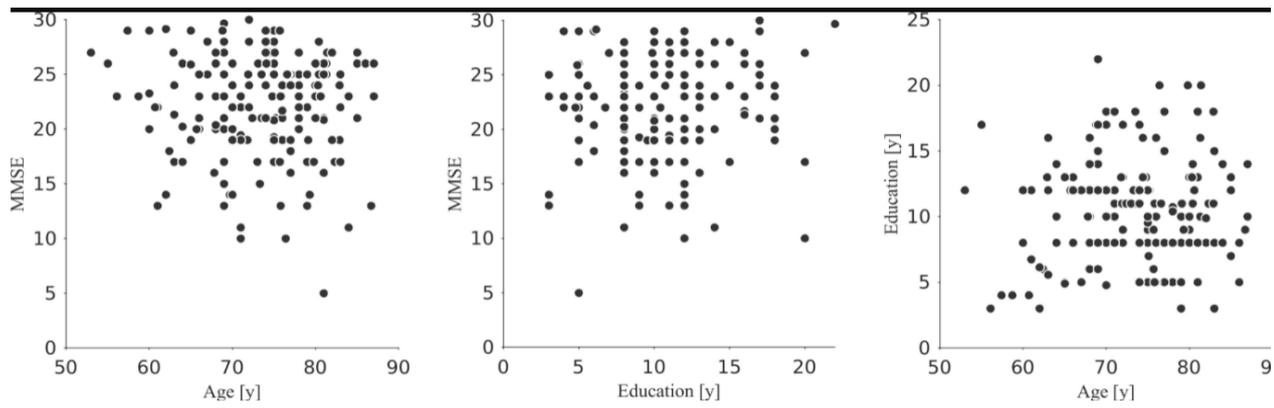


Figura 9 : Associazione tra età, MMSE e istruzione.

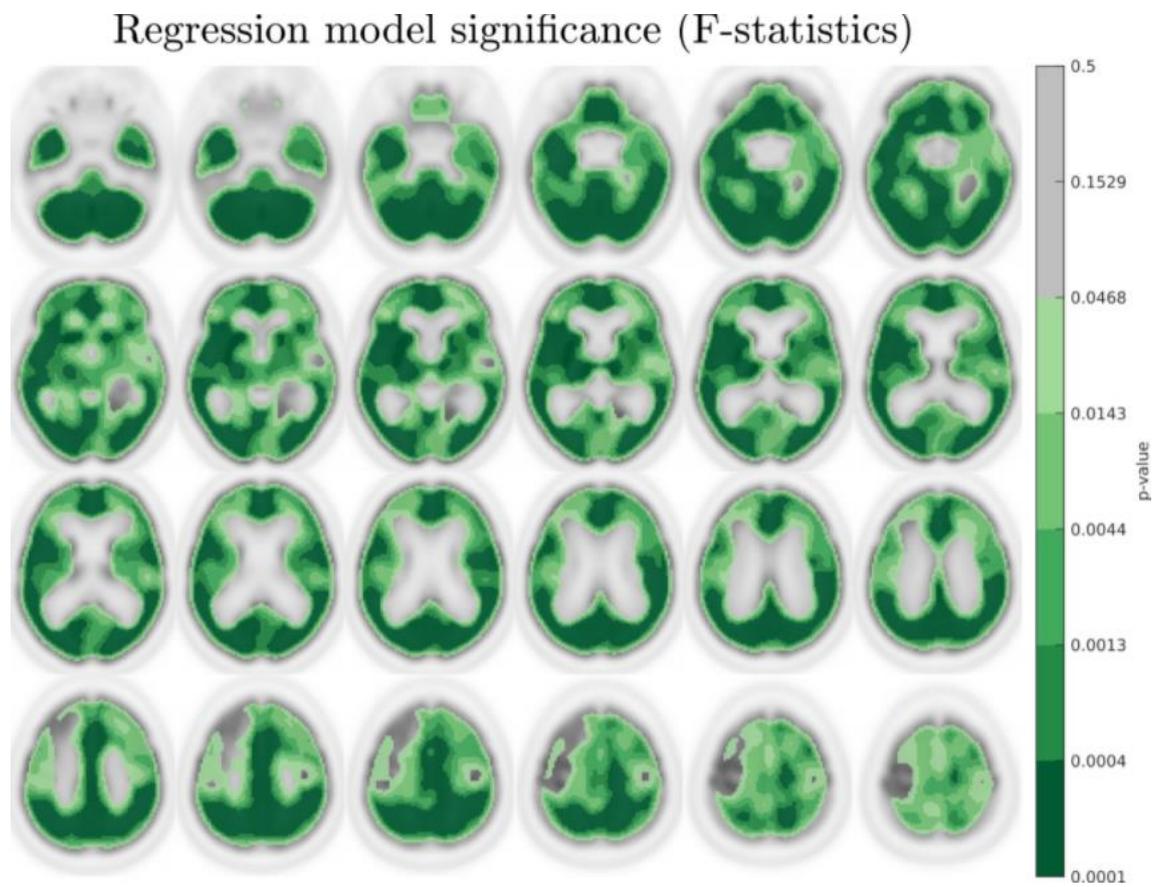


Figura 10: modello di regressione (statistica F) per valutare il valore p della statistica F rispetto al modello nullo

BIBLIOGRAFIA

- Aarsland, D., Ballard, C., McKeith, I., Perry, R. H., & Larsen, J. P. (2001). Comparison of extrapyramidal signs in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *13*(3), 374–379. <https://doi.org/10.1176/jnp.13.3.374>
- Aarsland, D., Hutchinson, M., & Larsen, J. P. (2003). Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(10), 937–941. <https://doi.org/10.1002/gps.949>
- Aarsland, Dag, Mosimann, U. P., & McKeith, I. G. (2004). Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *17*(3), 164–171. <https://doi.org/10.1177/0891988704267463>
- Aarsland, Dag, Perry, R., Larsen, J. P., McKeith, I. G., O'Brien, J. T., Perry, E. K., Burn, D., & Ballard, C. G. (2005). Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(5), 633–637.
- Akaogi, Y., Asahina, M., Yamanaka, Y., Koyama, Y., & Hattori, T. (2009). Sudomotor, skin vasomotor, and cardiovascular reflexes in 3 clinical forms of Lewy body disease. *Neurology*, *73*(1), 59–65. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181aae83c>
- Ala, T. A., Hughes, L. F., Kyrouac, G. A., Ghobrial, M. W., & Elble, R. J. (2001). Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *70*(4), 483–488. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.4.483>
- Ala, T. A., Yang, K. H., Sung, J. H., & Frey, W. H. (1997). Hallucinations and signs of parkinsonism help distinguish patients with dementia and cortical Lewy bodies from patients with Alzheimer's disease at presentation: A clinicopathological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *62*(1), 16–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.1.16>
- Allan, L. M., Ballard, C. G., Rowan, E. N., & Kenny, R. A. (2009). Incidence and Prediction of Falls in Dementia: A Prospective Study in Older People. *PLoS ONE*, *4*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005521>
- Attems, J., Toledo, J. B., Walker, L., Gelpi, E., Gentleman, S., Halliday, G., Hortobagyi, T., Jellinger, K., Kovacs, G. G., Lee, E. B., Love, S., McAleese, K. E., Nelson, P. T., Neumann, M., Parkkinen, L., Polvikoski, T., Sikorska, B., Smith, C., Grinberg, L. T., ... McKeith, I. G. (2021). Neuropathological consensus criteria for the evaluation of Lewy pathology in post-mortem brains: A multi-centre study. *Acta Neuropathologica*, *141*(2), 159–172. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02255-2>

- Ballard, C., Piggott, M., Johnson, M., Cairns, N., Perry, R., McKeith, I., Jaros, E., O'Brien, J., Holmes, C., & Perry, E. (2000). Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Annals of Neurology*, *48*(6), 868–876.
- Ballard, Clive, Aarsland, D., Francis, P., & Corbett, A. (2013). Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical Lewy bodies: Pathophysiology, clinical features, and pharmacological management. *Drugs & Aging*, *30*(8), 603–611. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0092-x>
- Barber, R., Ballard, C., McKeith, I. G., Gholkar, A., & O'Brien, J. T. (2000). MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: A comparison with AD and vascular dementia. *Neurology*, *54*(6), 1304–1309. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.6.1304>
- Barber, R., Gholkar, A., Scheltens, P., Ballard, C., McKeith, I. G., & O'Brien, J. T. (1999). Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *52*(6), 1153–1158. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.6.1153>
- Basso, D., & Saracini, C. (2020). Differential involvement of left and right frontoparietal areas in visuospatial planning: An rTMS study. *Neuropsychologia*, *136*, 107260. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.107260>
- Bauckneht, M., Arnaldi, D., Nobili, F., Aarsland, D., & Morbelli, S. (2018). New Tracers and New Perspectives for Molecular Imaging in Lewy Body Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, *25*(26), 3105–3130. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170609080000>
- Bauckneht, M., Chincarini, A., Piva, R., Arnaldi, D., Girtler, N., Massa, F., Pardini, M., Grazzini, M., Efeurk, H., Pagani, M., Sambuceti, G., Nobili, F., & Morbelli, S. (2018). Metabolic correlates of reserve and resilience in MCI due to Alzheimer's Disease (AD). *Alzheimer's Research & Therapy*, *10*(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0366-y>
- Beach, T. G., Adler, C. H., Lue, L., Sue, L. I., Bachalakuri, J., Henry-Watson, J., Sasse, J., Boyer, S., Shirohi, S., Brooks, R., Eschbacher, J., White, C. L., Akiyama, H., Caviness, J., Shill, H. A., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Walker, D. G., & Arizona Parkinson's Disease Consortium. (2009). Unified staging system for Lewy body disorders: Correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathologica*, *117*(6), 613–634. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0538-8>

- Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Dugger, B. N., Sandroni, P., Parisi, J. E., & Low, P. A. (2009). Dopamine cell loss in the periaqueductal gray in multiple system atrophy and Lewy body dementia. *Neurology*, *73*(2), 106–112. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ad53e7>
- Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., Sandroni, P., Low, P. A., & Parisi, J. E. (2006). Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body disease. *Neurology*, *66*(3), 378–383. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000196638.98781.bb>
- Beretta, L., Caminiti, S. P., Santangelo, R., Magnani, G., Ferrari-Pellegrini, F., Caffarra, P., & Perani, D. (2019). Two distinct pathological substrates associated with MMSE-pentagons item deficit in DLB and AD. *Neuropsychologia*, *133*, 107174. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.107174>
- Bertram, K., & Williams, D. R. (2012). Visual hallucinations in the differential diagnosis of parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *83*(4), 448–452. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300980>
- Boeve, B. F. (2008). Update on the Diagnosis and Management of Sleep Disturbances in Dementia. *Sleep Medicine Clinics*, *3*(3), 347–360. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2008.04.010>
- Boeve, B. F., Molano, J. R., Ferman, T. J., Lin, S.-C., Bieniek, K., Tippmann-Peikert, M., Boot, B., St Louis, E. K., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Silber, M. H. (2013). Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in a community-based sample. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *9*(5), 475–480. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2670>
- Boeve, B. F., Silber, M. H., & Ferman, T. J. (2002). Current management of sleep disturbances in dementia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *2*(2), 169–177. <https://doi.org/10.1007/s11910-002-0027-0>
- Boot, B. P., McDade, E. M., McGinnis, S. M., & Boeve, B. F. (2013). Treatment of dementia with lewy bodies. *Current Treatment Options in Neurology*, *15*(6), 738–764. <https://doi.org/10.1007/s11940-013-0261-6>
- Borroni, B., Agosti, C., & Padovani, A. (2008). Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): Frequency and relationship with disease severity and motor impairment. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *46*(1), 101–106. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.03.003>

- Braak, H., & Braak, E. (1996). Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 165, 3–12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb05866.x>
- Bradshaw, J. M., Saling, M., Anderson, V., Hopwood, M., & Brodtmann, A. (2006). Higher cortical deficits influence attentional processing in dementia with Lewy bodies, relative to patients with dementia of the Alzheimer's type and controls. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(10), 1129–1135. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.090183>
- Bras, J., Guerreiro, R., Darwent, L., Parkkinen, L., Ansorge, O., Escott-Price, V., Hernandez, D. G., Nalls, M. A., Clark, L. N., Honig, L. S., Marder, K., Van Der Flier, W. M., Lemstra, A., Scheltens, P., Rogaeva, E., St George-Hyslop, P., Londos, E., Zetterberg, H., Ortega-Cubero, S., ... Hardy, J. (2014). Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. *Human Molecular Genetics*, 23(23), 6139–6146. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu334>
- Burré, J. (2015). The Synaptic Function of α -Synuclein. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(4), 699–713. <https://doi.org/10.3233/JPD-150642>
- Burton, E. J., Barber, R., Mukaetova-Ladinska, E. B., Robson, J., Perry, R. H., Jaros, E., Kalaria, R. N., & O'Brien, J. T. (2009). Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: A prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 132(Pt 1), 195–203. <https://doi.org/10.1093/brain/awn298>
- Butler, B., Saha, K., Rana, T., Becker, J. P., Sambo, D., Davari, P., Goodwin, J. S., & Khoshbouei, H. (2015). Dopamine Transporter Activity Is Modulated by α -Synuclein. *The Journal of Biological Chemistry*, 290(49), 29542–29554. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.691592>
- Byrne, E. J., Lennox, G. G., Godwin-Austen, R. B., Jefferson, D., Lowe, J., Mayer, R. J., Landon, M., & Doherty, F. J. (1991). Dementia Associated with Cortical Lewy Bodies: Proposed Clinical Diagnostic Criteria. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2(5), 283–284. <https://doi.org/10.1159/000107218>
- Cagnin, A., Gnoato, F., Jelcic, N., Favaretto, S., Zarantonello, G., Ermani, M., & Dam, M. (2013). Clinical and cognitive correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(5), 505–510. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304095>

- Caminiti, S. P., Sala, A., Iaccarino, L., Beretta, L., Pilotto, A., Gianolli, L., Iannaccone, S., Magnani, G., Padovani, A., Ferini-Strambi, L., & Perani, D. (2019). Brain glucose metabolism in Lewy body dementia: Implications for diagnostic criteria. *Alzheimer's Research & Therapy*, *11*(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0473-4>
- Carli, G., Boccalini, C., Vanoli, G., Filippi, M., Iannaccone, S., Magnani, G., & Perani, D. (2020). Specific occupational profiles as proxies of cognitive reserve induce neuroprotection in dementia with Lewy bodies. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00342-2>
- Chen, H., Pan, X., Lau, J. K. L., Bickerton, W.-L., Pradeep, B., Taheri, M., Humphreys, G., & Rotshtein, P. (2016). Lesion-symptom mapping of a complex figure copy task: A large-scale PCA study of the BCos trial. *NeuroImage. Clinical*, *11*, 622–634. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.04.007>
- Chételat, G., Landeau, B., Salmon, E., Yakushev, I., Bahri, M. A., Mézenge, F., Perrotin, A., Bastin, C., Manrique, A., Scheurich, A., Scheckenberger, M., Desgranges, B., Eustache, F., & Fellgiebel, A. (2013). Relationships between brain metabolism decrease in normal aging and changes in structural and functional connectivity. *NeuroImage*, *76*, 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.009>
- Chiaravalloti, A., Koch, G., Toniolo, S., Belli, L., Lorenzo, F. D., Gaudenzi, S., Schillaci, O., Bozzali, M., Sancesario, G., & Martorana, A. (2016). Comparison between Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease Patients with Amnesic Presentation: CSF and (18)F-FDG PET Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *6*(1), 108–119. <https://doi.org/10.1159/000441776>
- Chiu, P.-Y., Wang, C.-W., Tsai, C.-T., Li, S.-H., Lin, C.-L., & Lai, T.-J. (2017). Depression in dementia with Lewy bodies: A comparison with Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, *12*(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179399>
- Clark, L. N., Kartsaklis, L. A., Wolf Gilbert, R., Dorado, B., Ross, B. M., Kisselev, S., Verbitsky, M., Mejia-Santana, H., Cote, L. J., Andrews, H., Vonsattel, J.-P., Fahn, S., Mayeux, R., Honig, L. S., & Marder, K. (2009). Association of glucocerebrosidase mutations with dementia with lewy bodies. *Archives of Neurology*, *66*(5), 578–583. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.54>
- Colom-Cadena, M., Gelpi, E., Martí, M. J., Charif, S., Dols-Icardo, O., Blesa, R., Clarimón, J., & Lleó, A. (2013). MAPT H1 haplotype is associated with enhanced α -synuclein deposition in dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of Aging*, *34*(3), 936–942. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.015>

- Cousins, D. A., Burton, E. J., Burn, D., Gholkar, A., McKeith, I. G., & O'Brien, J. T. (2003). Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease: An MRI study. *Neurology*, *61*(9), 1191–1195. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000091889.20347.30>
- Crane, P. K., Gibbons, L. E., Dams-O'Connor, K., Trittschuh, E., Leverenz, J. B., Keene, C. D., Sonnen, J., Montine, T. J., Bennett, D. A., Leurgans, S., Schneider, J. A., & Larson, E. B. (2016). Association of Traumatic Brain Injury With Late-Life Neurodegenerative Conditions and Neuropathologic Findings. *JAMA Neurology*, *73*(9), 1062–1069. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1948>
- Della Rosa, P. A., Cerami, C., Gallivanone, F., Prestia, A., Caroli, A., Castiglioni, I., Gilardi, M. C., Frisoni, G., Friston, K., Ashburner, J., Perani, D., & EADC-PET Consortium. (2014). A standardized [18F]-FDG-PET template for spatial normalization in statistical parametric mapping of dementia. *Neuroinformatics*, *12*(4), 575–593. <https://doi.org/10.1007/s12021-014-9235-4>
- Del-Ser, T., Munoz, D. G., & Hachinski, V. (1996). Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease. *Neurology*, *46*(3), 682–686. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.3.682>
- Donaghy, P. C., Taylor, J.-P., O'Brien, J. T., Barnett, N., Olsen, K., Colloby, S. J., Lloyd, J., Petrides, G., McKeith, I. G., & Thomas, A. J. (2018). Neuropsychiatric symptoms and cognitive profile in mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Psychological Medicine*, *48*(14), 2384–2390. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003956>
- Emre, M., Tsolaki, M., Bonuccelli, U., Destée, A., Tolosa, E., Kutzelnigg, A., Ceballos-Baumann, A., Zdravkovic, S., Bladström, A., Jones, R., & 11018 Study Investigators. (2010). Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, *9*(10), 969–977. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70194-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70194-0)
- Eversfield, C. L., & Orton, L. D. (2019). Auditory and visual hallucination prevalence in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *49*(14), 2342–2353. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003161>
- Ferman, T. J., Arvanitakis, Z., Fujishiro, H., Duara, R., Parfitt, F., Purdy, M., Waters, C., Barker, W., Graff-Radford, N. R., & Dickson, D. W. (2013). Pathology and temporal onset of visual hallucinations, misperceptions and family misidentification distinguishes dementia with Lewy

- bodies from Alzheimer's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(2), 227–231.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.10.013>
- Ferman, T. J., Boeve, B. F., Smith, G. E., Lin, S.-C., Silber, M. H., Pedraza, O., Wszolek, Z., Graff-Radford, N. R., Uitti, R., Van Gerpen, J., Pao, W., Knopman, D., Pankratz, V. S., Kantarci, K., Boot, B., Parisi, J. E., Dugger, B. N., Fujishiro, H., Petersen, R. C., & Dickson, D. W. (2011). Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 77(9), 875–882. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822c9148>
- Ferman, T. J., Smith, G. E., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Petersen, R. C., Knopman, D., Graff-Radford, N., Parisi, J., & Dickson, D. W. (2004). DLB fluctuations: Specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology*, 62(2), 181–187.
<https://doi.org/10.1212/wnl.62.2.181>
- Ferreira, D., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Lemstra, A. W., Londos, E., Blanc, F., Nedelska, Z., Schwarz, C. G., Graff-Radford, J., Senjem, M. L., Fields, J. A., Knopman, D. S., Savica, R., Ferman, T. J., Graff-Radford, N. R., Lowe, V. J., Jack, C. R., Petersen, R. C., Mollenhauer, B., ... Kantarci, K. (2020). β -Amyloid and tau biomarkers and clinical phenotype in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 95(24), e3257–e3268.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010943>
- Filippi, M., Agosta, F., Barkhof, F., Dubois, B., Fox, N. C., Frisoni, G. B., Jack, C. R., Johannsen, P., Miller, B. L., Nestor, P. J., Scheltens, P., Sorbi, S., Teipel, S., Thompson, P. M., Wahlund, L.-O., & European Federation of the Neurologic Societies. (2012). EFNS task force: The use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *European Journal of Neurology*, 19(12), e131-140, 1487–1501. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03859.x>
- Fraser, M. A., Shaw, M. E., & Cherbuin, N. (2015). A systematic review and meta-analysis of longitudinal hippocampal atrophy in healthy human ageing. *NeuroImage*, 112, 364–374.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.035>
- Frisoni, G. B., Boccardi, M., Barkhof, F., Blennow, K., Cappa, S., Chiotis, K., Démonet, J.-F., Garibotto, V., Giannakopoulos, P., Gietl, A., Hansson, O., Herholz, K., Jack, C. R., Nobili, F., Nordberg, A., Snyder, H. M., Ten Kate, M., Varrone, A., Albanese, E., ... Winblad, B. (2017). Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *The Lancet. Neurology*, 16(8), 661–676. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30159-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30159-X)

- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1993). Functional connectivity: The principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *13*(1), 5–14. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1993.4>
- Gao, N., Li, Y.-H., Li, X., Yu, S., Fu, G.-L., & Chen, B. (2007). Effect of alpha-synuclein on the promoter activity of tyrosine hydroxylase gene. *Neuroscience Bulletin*, *23*(1), 53–57. <https://doi.org/10.1007/s12264-007-0008-z>
- Gao, Z.-B., Wang, W., Zhao, X.-L., Chen, T., Fu, L.-P., Xu, B.-X., & Wang, Z.-F. (2018). Multi-modality molecular imaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *The Journal of International Medical Research*, *46*(6), 2317–2326. <https://doi.org/10.1177/0300060518764749>
- Gegg, M. E., & Schapira, A. H. V. (2018). The role of glucocerebrosidase in Parkinson disease pathogenesis. *The FEBS Journal*, *285*(19), 3591–3603. <https://doi.org/10.1111/febs.14393>
- Gilman, S., Koeppe, R. A., Little, R., An, H., Junck, L., Giordani, B., Persad, C., Heumann, M., & Wernette, K. (2005). Differentiation of Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies utilizing positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose and neuropsychological testing. *Experimental Neurology*, *191 Suppl 1*, S95–S103. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.06.017>
- Gjerum, L., Frederiksen, K. S., Henriksen, O. M., Law, I., Anderberg, L., Andersen, B. B., Bjerregaard, E., Hejl, A.-M., Høgh, P., & Hasselbalch, S. G. (2020). A visual rating scale for cingulate island sign on 18F-FDG-PET to differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *410*, 116645. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116645>
- Goedert, M., Spillantini, M. G., Del Tredici, K., & Braak, H. (2013). 100 years of Lewy pathology. *Nature Reviews. Neurology*, *9*(1), 13–24. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.242>
- Graff-Radford, J., Murray, M. E., Lowe, V. J., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Smith, G. E., Knopman, D. S., Jack, C. R., Dickson, D. W., Petersen, R. C., & Kantarci, K. (2014). Dementia with Lewy bodies: Basis of cingulate island sign. *Neurology*, *83*(9), 801–809. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000734>
- Graff-Radford, N. R., Besser, L. M., Crook, J. E., Kukull, W. A., & Dickson, D. W. (2016). Neuropathologic differences by race from the National Alzheimer's Coordinating Center. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *12*(6), 669–677. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.004>

- Guerreiro, R., Ross, O. A., Kun-Rodrigues, C., Hernandez, D. G., Orme, T., Eicher, J. D., Shepherd, C. E., Parkkinen, L., Darwent, L., Heckman, M. G., Scholz, S. W., Troncoso, J. C., Pletnikova, O., Ansorge, O., Clarimon, J., Lleo, A., Morenas-Rodriguez, E., Clark, L., Honig, L. S., ... Bras, J. (2018). Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: A two-stage genome-wide association study. *The Lancet. Neurology*, *17*(1), 64–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30400-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30400-3)
- Guyant-Marechal, I., Berger, E., Laquerrière, A., Rovelet-Lecrux, A., Viennet, G., Frebourg, T., Rumbach, L., Campion, D., & Hannequin, D. (2008). Intrafamilial diversity of phenotype associated with app duplication. *Neurology*, *71*(23), 1925–1926. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000339400.64213.56>
- Habes, M., Grothe, M. J., Tunc, B., McMillan, C., Wolk, D. A., & Davatzikos, C. (2020). Disentangling Heterogeneity in Alzheimer’s Disease and Related Dementias Using Data-Driven Methods. *Biological Psychiatry*, *88*(1), 70–82. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.016>
- Hansen, L., Salmon, D., Galasko, D., Masliah, E., Katzman, R., DeTeresa, R., Thal, L., Pay, M. M., Hofstetter, R., & Klauber, M. (1990). The Lewy body variant of Alzheimer’s disease: A clinical and pathologic entity. *Neurology*, *40*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1212/wnl.40.1.1>
- Harding, A. J., Broe, G. A., & Halliday, G. M. (2002). Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain: A Journal of Neurology*, *125*(Pt 2), 391–403. <https://doi.org/10.1093/brain/awf033>
- Hogan, D. B., Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Dykeman, J., Pringsheim, T., Steeves, T., Smith, E. E., Pearson, D., & Jetté, N. (2016). The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: A Systematic Review. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *43* Suppl 1, S83-95. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.2>
- Horimoto, Y., Matsumoto, M., Akatsu, H., Ikari, H., Kojima, K., Yamamoto, T., Otsuka, Y., Ojika, K., Ueda, R., & Kosaka, K. (2003). Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology*, *250*(5), 530–533. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-1029-9>
- Huber, M., Beyer, L., Prix, C., Schönecker, S., Palleis, C., Rauchmann, B.-S., Morbelli, S., Chincarini, A., Bruffaerts, R., Vandenberghe, R., Van Laere, K., Kramberger, M. G., Trost, M., Grmek, M., Garibotto, V., Nicastro, N., Frisoni, G. B., Lemstra, A. W., van der Zande, J., ... Brendel, M. (2020). Metabolic Correlates of Dopaminergic Loss in Dementia with Lewy Bodies. *Movement*

- Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(4), 595–605.
<https://doi.org/10.1002/mds.27945>
- Iaccarino, L., Sala, A., Caminiti, S. P., Santangelo, R., Iannaccone, S., Magnani, G., & Perani, D. (2018). The brain metabolic signature of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 108, 13–24.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.06.014>
- Iizuka, T., Iizuka, R., & Kameyama, M. (2017). Cingulate island sign temporally changes in dementia with Lewy bodies. *Scientific Reports*, 7(1), 14745. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15263-2>
- Ikeda, M., Mori, E., Matsuo, K., Nakagawa, M., & Kosaka, K. (2015). Donepezil for dementia with Lewy bodies: A randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0083-0>
- Jellinger, K. A. (2003). Neuropathological spectrum of synucleinopathies. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18 Suppl 6, S2–12.
<https://doi.org/10.1002/mds.10557>
- Jellinger, K. A. (2009). Formation and development of Lewy pathology: A critical update. *Journal of Neurology*, 256 Suppl 3, 270–279. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5243-y>
- Jellinger, K. A., & Korczyn, A. D. (2018). Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? *BMC Medicine*, 16. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1016-8>
- Kalpouzos, G., Chételat, G., Baron, J.-C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., Barré, L., Constans, J.-M., Viader, F., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging*, 30(1), 112–124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.019>
- Kaneko, H., Kakita, A., Kasuga, K., Nozaki, H., Ishikawa, A., Miyashita, A., Kuwano, R., Ito, G., Iwatsubo, T., Takahashi, H., Nishizawa, M., Onodera, O., Sisodia, S. S., & Ikeuchi, T. (2007). Enhanced Accumulation of Phosphorylated α -Synuclein and Elevated β -Amyloid 42/40 Ratio Caused by Expression of the Presenilin-1 Δ T440 Mutant Associated with Familial Lewy Body Disease and Variant Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 27(48), 13092–13097.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4244-07.2007>
- Kantarci, K., Lowe, V. J., Chen, Q., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Schwarz, C. G., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Jack, C. R., Graff-Radford, J., Jones, D. T., Knopman, D. S., Graff-Radford, N., Ferman, T. J., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Petersen, R. C., Boeve, B. F., & Murray, M. E.

- (2020). β -Amyloid PET and neuropathology in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *94*(3), e282–e291. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008818>
- Kasanuki, K., Ferman, T. J., Murray, M. E., Heckman, M. G., Pedraza, O., Hanna Al-Shaikh, F. S., Mishima, T., Diehl, N. N., van Gerpen, J. A., Uitti, R. J., Wszolek, Z. K., Graff-Radford, N. R., & Dickson, D. W. (2018). Daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies is associated with neuronal depletion of the nucleus basalis of Meynert. *Parkinsonism & Related Disorders*, *50*, 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.003>
- Kemp, P. M., & Holmes, C. (2007). Imaging in dementia with Lewy bodies: A review. *Nuclear Medicine Communications*, *28*(7), 511–519. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3281e20a12>
- Kenny, R. A., Shaw, F. E., O'Brien, J. T., Scheltens, P. H., Kalaria, R., & Ballard, C. (2004). Carotid sinus syndrome is common in dementia with Lewy bodies and correlates with deep white matter lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *75*(7), 966–971. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.023812>
- Kikuchi, A., Takeda, A., Okamura, N., Tashiro, M., Hasegawa, T., Furumoto, S., Kobayashi, M., Sugeno, N., Baba, T., Miki, Y., Mori, F., Wakabayashi, K., Funaki, Y., Iwata, R., Takahashi, S., Fukuda, H., Arai, H., Kudo, Y., Yanai, K., & Itoyama, Y. (2010). In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain: A Journal of Neurology*, *133*(Pt 6), 1772–1778. <https://doi.org/10.1093/brain/awq091>
- Kim, J., Cho, S.-G., Song, M., Kang, S.-R., Kwon, S. Y., Choi, K.-H., Choi, S.-M., Kim, B.-C., & Song, H.-C. (2016). Usefulness of 3-dimensional stereotactic surface projection FDG PET images for the diagnosis of dementia. *Medicine*, *95*(49), e5622. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005622>
- King, A. E., Mintz, J., & Royall, D. R. (2011). Meta-analysis of 123I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *26*(7), 1218–1224. <https://doi.org/10.1002/mds.23659>
- Ko, J. H., Katako, A., Aljuaid, M., Goertzen, A. L., Borys, A., Hobson, D. E., Kim, S. M., Lee, C. S., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Distinct brain metabolic patterns separately associated with cognition, motor function, and aging in Parkinson's disease dementia. *Neurobiology of Aging*, *60*, 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.020>

- Kosaka, K., Yoshimura, M., Ikeda, K., & Budka, H. (1984). Diffuse type of Lewy body disease: Progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree-- a new disease? *Clinical Neuropathology*, 3(5), 185–192.
- Kramberger, M. G., Auestad, B., Garcia-Ptacek, S., Abdelnour, C., Olmo, J. G., Walker, Z., Lemstra, A. W., Londos, E., Blanc, F., Bonanni, L., McKeith, I., Winblad, B., de Jong, F. J., Nobili, F., Stefanova, E., Petrova, M., Falup-Pecurariu, C., Rektorova, I., Bostantjopoulou, S., ... E-DLB. (2017). Long-Term Cognitive Decline in Dementia with Lewy Bodies in a Large Multicenter, International Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 57(3), 787–795. <https://doi.org/10.3233/JAD-161109>
- Lee, H., Zhu, X., Takeda, A., Perry, G., & Smith, M. A. (2006). Emerging evidence for the neuroprotective role of alpha-synuclein. *Experimental Neurology*, 200(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.04.024>
- Lemstra, A. W., de Beer, M. H., Teunissen, C. E., Schreuder, C., Scheltens, P., van der Flier, W. M., & Sikkes, S. a. M. (2017). Concomitant AD pathology affects clinical manifestation and survival in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 88(2), 113–118. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313775>
- Lim, S. M., Katsifis, A., Villemagne, V. L., Best, R., Jones, G., Saling, M., Bradshaw, J., Merory, J., Woodward, M., Hopwood, M., & Rowe, C. C. (2009). The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 50(10), 1638–1645. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.065870>
- Lowe, J. (2008). Neuropathology of dementia with Lewy bodies. *Handbook of Clinical Neurology*, 89, 321–330. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)01231-6](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)01231-6)
- Magistretti, P. J. (2000). Cellular bases of functional brain imaging: Insights from neuron-glia metabolic coupling. *Brain Research*, 886(1–2), 108–112. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02945-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02945-0)
- Mainta, I. C., Trombella, S., Morbelli, S., Frisoni, G. B., Garibotto, V., & Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2018). Education-Adjusted Normality Thresholds for FDG-PET in the Diagnosis of Alzheimer Disease. *Neuro-Degenerative Diseases*, 18(2–3), 120–126. <https://doi.org/10.1159/000488915>
- Malpetti, M., Ballarini, T., Presotto, L., Garibotto, V., Tettamanti, M., Perani, D., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database;, & Network for Efficiency and Standardization of

- Dementia Diagnosis (NEST-DD) database. (2017). Gender differences in healthy aging and Alzheimer's Dementia: A 18 F-FDG-PET study of brain and cognitive reserve. *Human Brain Mapping, 38*(8), 4212–4227. <https://doi.org/10.1002/hbm.23659>
- Mayo, M. C., & Bordelon, Y. (2014). Dementia with Lewy bodies. *Seminars in Neurology, 34*(2), 182–188. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381741>
- McCleery, J., Morgan, S., Bradley, K. M., Noel-Storr, A. H., Ansorge, O., & Hyde, C. (2015). Dopamine transporter imaging for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, 1*, CD010633. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010633.pub2>
- McKeith, I., Del Ser, T., Spano, P., Emre, M., Wesnes, K., Anand, R., Cicin-Sain, A., Ferrara, R., & Spiegel, R. (2000). Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: A randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet (London, England), 356*(9247), 2031–2036. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03399-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03399-7)
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J. E., Lippa, C., Perry, E. K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C. G., Boeve, B., Burn, D. J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., ... Consortium on DLB. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology, 65*(12), 1863–1872. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1>
- McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., Salmon, D. P., Lowe, J., Mirra, S. S., Byrne, E. J., Lennox, G., Quinn, N. P., Edwardson, J. A., Ince, P. G., Bergeron, C., Burns, A., Miller, B. L., Lovestone, S., Collerton, D., ... Perry, R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology, 47*(5), 1113–1124. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.5.1113>
- McKeith, I. G., Perry, E. K., & Perry, R. H. (1999). Report of the second dementia with Lewy body international workshop: Diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Bodies. *Neurology, 53*(5), 902–905. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.5.902>
- McKeith, I. G., Perry, R. H., Fairbairn, A. F., Jabeen, S., & Perry, E. K. (1992). Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychological Medicine, 22*(4), 911–922. <https://doi.org/10.1017/s0033291700038484>
- McKeith, Ian G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni,

- L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, *89*(1), 88–100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
- McKeith, Ian G., Ferman, T. J., Thomas, A. J., Blanc, F., Boeve, B. F., Fujishiro, H., Kantarci, K., Muscio, C., O'Brien, J. T., Postuma, R. B., Aarsland, D., Ballard, C., Bonanni, L., Donaghy, P., Emre, M., Galvin, J. E., Galasko, D., Goldman, J. G., Gomperts, S. N., ... prodromal DLB Diagnostic Study Group. (2020). Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *94*(17), 743–755. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009323>
- McKeith, Ian, Mintzer, J., Aarsland, D., Burn, D., Chiu, H., Cohen-Mansfield, J., Dickson, D., Dubois, B., Duda, J. E., Feldman, H., Gauthier, S., Halliday, G., Lawlor, B., Lippa, C., Lopez, O. L., Carlos Machado, J., O'Brien, J., Playfer, J., Reid, W., & International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. (2004). Dementia with Lewy bodies. *The Lancet. Neurology*, *3*(1), 19–28. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00619-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00619-7)
- McKeith, Ian, O'Brien, J., Walker, Z., Tatsch, K., Booij, J., Darcourt, J., Padovani, A., Giubbini, R., Bonuccelli, U., Volterrani, D., Holmes, C., Kemp, P., Tabet, N., Meyer, I., Reininger, C., & DLB Study Group. (2007). Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: A phase III, multicentre study. *The Lancet. Neurology*, *6*(4), 305–313. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70057-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70057-1)
- Meeus, B., Theuns, J., & Van Broeckhoven, C. (2012). The genetics of dementia with Lewy bodies: What are we missing? *Archives of Neurology*, *69*(9), 1113–1118. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.3678>
- Merdes, A. R., Hansen, L. A., Jeste, D. V., Galasko, D., Hofstetter, C. R., Ho, G. J., Thal, L. J., & Corey-Bloom, J. (2003). Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *60*(10), 1586–1590. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000065889.42856.f2>
- Minoshima, S., Foster, N. L., Sima, A. A., Frey, K. A., Albin, R. L., & Kuhl, D. E. (2001). Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: Cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Annals of Neurology*, *50*(3), 358–365.
- Mizukami, K., Homma, T., Aonuma, K., Kinoshita, T., Kosaka, K., & Asada, T. (2009). Decreased ventilatory response to hypercapnia in dementia with Lewy bodies. *Annals of Neurology*, *65*(5), 614–617. <https://doi.org/10.1002/ana.21613>

- Mok, W., Chow, T. W., Zheng, L., Mack, W. J., & Miller, C. (2004). Clinicopathological concordance of dementia diagnoses by community versus tertiary care clinicians. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 19(3), 161–165. <https://doi.org/10.1177/153331750401900309>
- Morbelli, S., Chincarini, A., Brendel, M., Rominger, A., Bruffaerts, R., Vandenberghe, R., Kramberger, M. G., Trost, M., Garibotto, V., Nicastro, N., Frisoni, G. B., Lemstra, A. W., van der Zande, J., Pilotto, A., Padovani, A., Garcia-Ptacek, S., Savitcheva, I., Ochoa-Figueroa, M. A., Davidsson, A., ... Nobili, F. (2019). Metabolic patterns across core features in dementia with lewy bodies. *Annals of Neurology*, 85(5), 715–725. <https://doi.org/10.1002/ana.25453>
- Morbelli, S., Pernecky, R., Drzezga, A., Frisoni, G. B., Caroli, A., van Berckel, B. N. M., Ossenkoppele, R., Guedj, E., Didic, M., Brugnolo, A., Naseri, M., Sambuceti, G., Pagani, M., & Nobili, F. (2013). Metabolic networks underlying cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease: A European Alzheimer disease consortium project. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 54(6), 894–902. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.113928>
- Morbelli, S., Piccardo, A., Villavecchia, G., Dessi, B., Brugnolo, A., Piccini, A., Caroli, A., Frisoni, G., Rodriguez, G., & Nobili, F. (2010). Mapping brain morphological and functional conversion patterns in amnesic MCI: A voxel-based MRI and FDG-PET study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(1), 36–45. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1218-6>
- Mori, E., Ikeda, M., Kosaka, K., & Donepezil-DLB Study Investigators. (2012). Donepezil for dementia with Lewy bodies: A randomized, placebo-controlled trial. *Annals of Neurology*, 72(1), 41–52. <https://doi.org/10.1002/ana.23557>
- Mormont, E., Laurier-Grymonprez, L., Baisset-Mouly, C., & Pasquier, F. (2003). [The profile of memory disturbance in early Lewy body dementia differs from that in Alzheimer's disease]. *Revue Neurologique*, 159(8–9), 762–766.
- Moussaud, S., Jones, D. R., Moussaud-Lamodière, E. L., Delenclos, M., Ross, O. A., & McLean, P. J. (2014). Alpha-synuclein and tau: Teammates in neurodegeneration? *Molecular Neurodegeneration*, 9, 43. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-43>

- Mukaetova-Ladinska, E. B., & McKeith, I. G. (2006). Pathophysiology of synuclein aggregation in Lewy body disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, 127(2), 188–202. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2005.09.014>
- Nalls, M. A., Duran, R., Lopez, G., Kurzawa-Akanbi, M., McKeith, I. G., Chinnery, P. F., Morris, C. M., Theuns, J., Crosiers, D., Cras, P., Engelborghs, S., De Deyn, P. P., Van Broeckhoven, C., Mann, D. M. A., Snowden, J., Pickering-Brown, S., Halliwell, N., Davidson, Y., Gibbons, L., ... Sidransky, E. (2013). A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. *JAMA Neurology*, 70(6), 727–735. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1925>
- Nedelska, Z., Ferman, T. J., Boeve, B. F., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Murray, M. E., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Vemuri, P., Smith, G. E., Geda, Y. E., Graff-Radford, J., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Jack, C. R., & Kantarci, K. (2015). Pattern of brain atrophy rates in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 452–461. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.005>
- Nelson, P. T., Jicha, G. A., Kryscio, R. J., Abner, E. L., Schmitt, F. A., Cooper, G., Xu, L. O., Smith, C. D., & Markesbery, W. R. (2010). Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology*, 257(3), 359–366. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5324-y>
- Nestor, P. J., Altomare, D., Festari, C., Drzezga, A., Rivolta, J., Walker, Z., Bouwman, F., Orini, S., Law, I., Agosta, F., Arbizu, J., Boccardi, M., Nobili, F., Frisoni, G. B., & EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders. (2018a). Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(9), 1509–1525. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4035-y>
- Nestor, P. J., Altomare, D., Festari, C., Drzezga, A., Rivolta, J., Walker, Z., Bouwman, F., Orini, S., Law, I., Agosta, F., Arbizu, J., Boccardi, M., Nobili, F., Frisoni, G. B., & EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders. (2018b). Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(9), 1509–1525. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4035-y>
- Neth, B. J., Graff-Radford, J., Mielke, M. M., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Schwarz, C. G., Reid, R. I., Senjem, M. L., Lowe, V. J., Machulda, M. M., Petersen, R. C., Jack, C. R., Knopman, D. S., & Vemuri, P. (2019). Relationship Between Risk Factors and Brain Reserve in Late Middle Age:

- Implications for Cognitive Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*, 355.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00355>
- Nobili, F., Arnaldi, D., & Morbelli, S. (2016). Is dopamine transporter invariably impaired at the time of diagnosis in dementia with Lewy bodies? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *43*(6), 1056–1059. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3323-7>
- Ohtake, H., Limprasert, P., Fan, Y., Onodera, O., Kakita, A., Takahashi, H., Bonner, L. T., Tsuang, D. W., Murray, I. V. J., Lee, V. M.-Y., Trojanowski, J. Q., Ishikawa, A., Idezuka, J., Murata, M., Toda, T., Bird, T. D., Leverenz, J. B., Tsuji, S., & La Spada, A. R. (2004). Beta-synuclein gene alterations in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *63*(5), 805–811.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000139870.14385.3c>
- Onofrij, M., Bonanni, L., Manzoli, L., & Thomas, A. (2010). Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *74*(20), 1598–1606.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181df09dd>
- Orme, T., Guerreiro, R., & Bras, J. (2018). The Genetics of Dementia with Lewy Bodies: Current Understanding and Future Directions. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *18*(10), 67.
<https://doi.org/10.1007/s11910-018-0874-y>
- Ota, K., Iseki, E., Murayama, N., Chiba, Y., Fujishiro, H., Kasanuki, K., Manabe, Y., Arai, H., & Sato, K. (2014). Three presenile patients in which neuropsychological and neuroimaging examinations suggest possible progression to dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, *14*(1), 72–80.
<https://doi.org/10.1111/psyg.12039>
- Paparrigopoulos, T. J. (2005). REM sleep behaviour disorder: Clinical profiles and pathophysiology. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, *17*(4), 293–300.
<https://doi.org/10.1080/09540260500104540>
- Pernecky, R., Diehl-Schmid, J., Drzezga, A., & Kurz, A. (2007). Brain reserve capacity in frontotemporal dementia: A voxel-based 18F-FDG PET study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *34*(7), 1082–1087. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0323-z>
- Pernecky, R., Haussermann, P., Diehl-Schmid, J., Boecker, H., Forstl, H., Drzezga, A., & Kurz, A. (2007). Metabolic correlates of brain reserve in dementia with Lewy bodies: An FDG PET study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *23*(6), 416–422.
<https://doi.org/10.1159/000101956>

- Perry, E. K., Haroutunian, V., Davis, K. L., Levy, R., Lantos, P., Eagger, S., Honavar, M., Dean, A., Griffiths, M., & McKeith, I. G. (1994). Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport*, *5*(7), 747–749. <https://doi.org/10.1097/00001756-199403000-00002>
- Perry, E. K., Marshall, E., Perry, R. H., Irving, D., Smith, C. J., Blessed, G., & Fairbairn, A. F. (1990). Cholinergic and dopaminergic activities in senile dementia of Lewy body type. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *4*(2), 87–95.
- Piggott, M. A., Perry, E. K., Marshall, E. F., McKeith, I. G., Johnson, M., Melrose, H. L., Court, J. A., Lloyd, S., Fairbairn, A., Brown, A., Thompson, P., & Perry, R. H. (1998). Nigrostriatal dopaminergic activities in dementia with Lewy bodies in relation to neuroleptic sensitivity: Comparisons with Parkinson's disease. *Biological Psychiatry*, *44*(8), 765–774. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00127-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00127-9)
- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. (2013). Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *28*(5), 597–604. <https://doi.org/10.1002/mds.25445>
- Ransmayr, G. N., Holliger, S., Schletterer, K., Heidler, H., Deibl, M., Poewe, W., Madersbacher, H., & Kiss, G. (2008). Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease. *Neurology*, *70*(4), 299–303. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000296826.61499.26>
- Rongve A, Aarsland D. (2013). Dementia in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. In *Dementia in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: Vol. Oxford: Oxford University Press*; (pagg. 469-478.16). Denning T, Thomas A, Denning T, As T.
- Rosenberg, C. K., Pericak-Vance, M. A., Saunders, A. M., Gilbert, J. R., Gaskell, P. C., & Hulette, C. M. (2000). Lewy body and Alzheimer pathology in a family with the amyloid-beta precursor protein APP717 gene mutation. *Acta Neuropathologica*, *100*(2), 145–152. <https://doi.org/10.1007/s004019900155>
- Rubino, A., Assogna, F., Piras, F., Di Battista, M. E., Imperiale, F., Chiapponi, C., Spalletta, G., & Meco, G. (2014). Does a volume reduction of the parietal lobe contribute to freezing of gait in Parkinson's disease? *Parkinsonism & Related Disorders*, *20*(10), 1101–1103. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.002>

- Ruffmann, C., Calboli, F. C. F., Bravi, I., Gveric, D., Curry, L. K., de Smith, A., Pavlou, S., Buxton, J. L., Blakemore, A. I. F., Takousis, P., Molloy, S., Piccini, P., Dexter, D. T., Roncaroli, F., Gentleman, S. M., & Middleton, L. T. (2016). Cortical Lewy bodies and A β burden are associated with prevalence and timing of dementia in Lewy body diseases. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *42*(5), 436–450. <https://doi.org/10.1111/nan.12294>
- Sabattoli, F., Boccardi, M., Galluzzi, S., Treves, A., Thompson, P. M., & Frisoni, G. B. (2008). Hippocampal shape differences in dementia with Lewy bodies. *NeuroImage*, *41*(3), 699–705. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.060>
- Sala, A., Caminiti, S. P., Iaccarino, L., Beretta, L., Iannaccone, S., Magnani, G., Padovani, A., Ferini-Strambi, L., & Perani, D. (2019). Vulnerability of multiple large-scale brain networks in dementia with Lewy bodies. *Human Brain Mapping*, *40*(15), 4537–4550. <https://doi.org/10.1002/hbm.24719>
- Salmon, D. P., Galasko, D., Hansen, L. A., Masliah, E., Butters, N., Thal, L. J., & Katzman, R. (1996). Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain and Cognition*, *31*(2), 148–165. <https://doi.org/10.1006/brcg.1996.0039>
- Samuel, W., Galasko, D., Masliah, E., & Hansen, L. A. (1996). Neocortical lewy body counts correlate with dementia in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *55*(1), 44–52. <https://doi.org/10.1097/00005072-199601000-00005>
- Savica, R., Grossardt, B. R., Bower, J. H., Boeve, B. F., Ahlskog, J. E., & Rocca, W. A. (2013). Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *JAMA Neurology*, *70*(11), 1396–1402. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3579>
- Sheffrin, M., Miao, Y., Boscardin, W. J., & Steinman, M. A. (2015). Weight Loss Associated with Cholinesterase Inhibitors in Individuals with Dementia in a National Healthcare System. *Journal of the American Geriatrics Society*, *63*(8), 1512–1518. <https://doi.org/10.1111/jgs.13511>
- Shiner, T., Mirelman, A., Gana Weisz, M., Bar-Shira, A., Ash, E., Cialic, R., Nevler, N., Gurevich, T., Bregman, N., Orr-Urtreger, A., & Giladi, N. (2016). High Frequency of GBA Gene Mutations in Dementia With Lewy Bodies Among Ashkenazi Jews. *JAMA Neurology*, *73*(12), 1448–1453. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1593>
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W. S., Okonkwo, O., Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., Vuoksimaa, E., & the Reserve, Resilience and

- Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup. (2020). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 16(9), 1305–1311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>
- Taki, J., Yoshita, M., Yamada, M., & Tonami, N. (2004). Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: It can be a specific marker for Lewy body disease. *Annals of Nuclear Medicine*, 18(6), 453–461. <https://doi.org/10.1007/BF02984560>
- Teune, L. K., Bartels, A. L., de Jong, B. M., Willemsen, A. T. M., Eshuis, S. A., de Vries, J. J., van Oostrom, J. C. H., & Leenders, K. L. (2010). Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(14), 2395–2404. <https://doi.org/10.1002/mds.23291>
- Thaisethawatkul, P., Boeve, B. F., Benarroch, E. E., Sandroni, P., Ferman, T. J., Petersen, R., & Low, P. A. (2004). Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 62(10), 1804–1809. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000125192.69777.6d>
- Thomas, A. J., Attems, J., Colloby, S. J., O'Brien, J. T., McKeith, I., Walker, R., Lee, L., Burn, D., Lett, D. J., & Walker, Z. (2017). Autopsy validation of 123I-FP-CIT dopaminergic neuroimaging for the diagnosis of DLB. *Neurology*, 88(3), 276–283. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003512>
- Tiraboschi, P., Salmon, D. P., Hansen, L. A., Hofstetter, R. C., Thal, L. J., & Corey-Bloom, J. (2006). What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 3), 729–735. <https://doi.org/10.1093/brain/awh725>
- Tolea, M. I., & Galvin, J. E. (2018). The genetics of dementia with Lewy bodies. *Handbook of Clinical Neurology*, 148, 431–440. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00028-4>
- Treglia, G., & Cason, E. (2012). Diagnostic performance of myocardial innervation imaging using MIBG scintigraphy in differential diagnosis between dementia with lewy bodies and other dementias: A systematic review and a meta-analysis. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, 22(2), 111–117. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2010.00532.x>

- Tzeng, R.-C., Tsai, C.-F., Wang, C.-T., Wang, T.-Y., & Chiu, P.-Y. (2018). Delusions in Patients with Dementia with Lewy Bodies and the Associated Factors. *Behavioural Neurology*, 2018, 6707291. <https://doi.org/10.1155/2018/6707291>
- Ukai, K. (2019). Tactile hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 19(5), 435–439. <https://doi.org/10.1111/psyg.12407>
- van der Zande, J. J., Booij, J., Scheltens, P., Raijmakers, P. G. H. M., & Lemstra, A. W. (2016). [(123)I]FP-CIT SPECT scans initially rated as normal became abnormal over time in patients with probable dementia with Lewy bodies. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(6), 1060–1066. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3312-x>
- Varrone, A., Asenbaum, S., Vander Borght, T., Booij, J., Nobili, F., Någren, K., Darcourt, J., Kapucu, O. L., Tatsch, K., Bartenstein, P., Van Laere, K., & European Association of Nuclear Medicine Neuroimaging Committee. (2009). EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36(12), 2103–2110. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1264-0>
- Walker, M. P., Ayre, G. A., Cummings, J. L., Wesnes, K., McKeith, I. G., O'Brien, J. T., & Ballard, C. G. (2000). The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 177, 252–256. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.3.252>
- Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2015). Lewy body dementias. *Lancet (London, England)*, 386(10004), 1683–1697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00462-6)
- Wang, C. S.-M., Burke, J. R., Steffens, D. C., Hulette, C. M., Breitner, J. C. S., & Plassman, B. L. (2009). Twin pairs discordant for neuropathologically confirmed Lewy body dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 80(5), 562–565. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.151654>
- Williams, M. M., Xiong, C., Morris, J. C., & Galvin, J. E. (2006). Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*, 67(11), 1935–1941. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247041.63081.98>
- Williams, S. S., Williams, J., Combrinck, M., Christie, S., Smith, A. D., & McShane, R. (2009). Olfactory impairment is more marked in patients with mild dementia with Lewy bodies than those with

mild Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 80(6), 667–670.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.155895>

- Yoon, J. H., Kim, M., Moon, S. Y., Yong, S. W., & Hong, J. M. (2015). Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A 5-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, 355(1–2), 174–179. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.06.013>
- Yoshita, M., Taki, J., Yokoyama, K., Noguchi-Shinohara, M., Matsumoto, Y., Nakajima, K., & Yamada, M. (2006). Value of 123I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology*, 66(12), 1850–1854. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219640.59984.a7>
- Yousaf, T., Dervenoulas, G., Valkimadi, P.-E., & Politis, M. (2019). Neuroimaging in Lewy body dementia. *Journal of Neurology*, 266(1), 1–26. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8892-x>
- Yu, S., Uéda, K., & Chan, P. (2005). Alpha-synuclein and dopamine metabolism. *Molecular Neurobiology*, 31(1–3), 243–254. <https://doi.org/10.1385/MN:31:1-3:243>

RINGRAZIMENTI

Innanzitutto, ringrazio il mio relatore, il Professor Nobili, e la mia correlatrice, la Professoressa Morbelli per essere sempre stati disponibili con me, e per avermi ispirato con la loro passione e umiltà.

Ringrazio la mia Famiglia per avermi sopportato e supportato, per avermi dato sempre la certezza di trovare conforto e calore in questo percorso, non scevro di imprevisti e tempeste.

Ringrazio i miei amici, di cui non farò nomi per non far torto a nessuno. Mi hanno insegnato a cadere e a rialzarmi più forte di prima. Insieme abbiamo riso tantissimo, festeggiato, ballato e cantato e quante ce ne aspettano ancora!

Infine, una dedica speciale a me stesso, alla fortuna che ho di vivere tutto questo e ai “sacrifici” compiuti, senza rimpianti, che mi hanno permesso di raggiungere questo traguardo. Grazie a tutti.