

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA



**Il ruolo delle neuroimmagini strutturali nella
demenza a corpi di Lewy: dalle fasi prodromiche
agli stadi sintomatici.**

Relatore:

Prof. Luca Roccatagliata

Candidata:

Teresa Pirona

Correlatrice:

Dott.ssa Pilar Maria Ferraro

Anno accademico 2021-2022

Indice

Abstract	3
Introduzione	5
Capitolo 1 – Demenza a corpi di Lewy: dalle fasi prodromiche agli stadi sintomatici	7
1.1 <i>Manifestazioni cliniche</i>	7
1.1.1 DLB	7
1.1.2 pDLB	9
1.2 <i>Classificazione e criteri diagnostici</i>	13
1.2.1 DLB	13
1.2.2 pDLB	22
1.3 <i>Genetica</i>	27
1.4 <i>Neuropatologia</i>	29
1.5 <i>Diagnosi differenziale: le patologie “competitor”</i>	31
1.5.1 PD	31
1.5.2 MCI-AD	33
Capitolo 2 – Evoluzione clinica	36
2.1 <i>Studi longitudinali nello spettro pDLB/DLB</i>	36
Capitolo 3 – Studi di Neuroimmagini	49
3.1 <i>Neuroimmagini strutturali</i>	49
3.1.1 Neuroimmagini strutturali nella DLB	49
3.1.2 Neuroimmagini strutturali nelle pDLB.....	51
3.1.3 Neuroimmagini strutturali nelle patologie “competitor”	57
Capitolo 4 – Il ruolo delle neuroimmagini strutturali nella demenza a corpi di Lewy: dalle fasi prodromiche agli stadi sintomatici	62
4.1 <i>Obiettivi</i>	62
4.2 <i>Metodi</i>	64
4.2.1 Partecipanti.....	64
4.2.2 Acquisizione ed analisi dei dati clinici e di RM	65
4.2.3 Analisi statistiche	66
4.3 <i>Risultati</i>	68
4.3.1 Caratteristiche demografiche e cliniche	68
4.3.2 Risultati di RM.....	69
4.4 <i>Discussione</i>	76
Conclusioni	81
Bibliografia	82

Abstract

La demenza a corpi di Lewy (*DLB*) rientra nello spettro delle sinucleinopatie ed è la seconda patologia neurodegenerativa più frequente, dopo la malattia di Alzheimer (*AD*), nella popolazione over 65. La diagnosi in fase prodromica (*pDLB*) è ostacolata dalla sovrapposizione clinica tra i fenotipi di *DLB* e le altre cause di deterioramento cognitivo, come l'*AD* e la demenza associata al morbo di Parkinson (*PD*).

L'obiettivo primario del presente studio era quello di investigare, mediante analisi avanzate di risonanza magnetica (*RM*), l'accuratezza degli attuali modelli neuroradiologici della *DLB* e delle sue patologie competitor (*AD* con impairment cognitivo lieve (*MCI-AD*) e *PD*) e la sensibilità della *RM* nella *pDLB*.

A tal fine sono state analizzate le scansioni di *RMN T1* di 7 casi *DLB*, 7 casi *pDLB* definiti da disturbo comportamentale del sonno *REM (RBD)*, 16 casi *MCI-AD*, 20 casi *PD* e 24 controlli, acquisite presso l'Ospedale Policlinico San Martino. Mediante metodiche avanzate di ricostruzione tridimensionale e valutazione dello spessore corticale sono stati valutati i modelli di atrofia: i) tra i singoli gruppi di pazienti e i controlli; ii) tra il gruppo *DLB* e gli altri gruppi di pazienti (*RBD*, *MCI-AD* e *PD*).

Le aree atrofiche rispetto ai controlli erano le seguenti: *DLB* nelle aree temporali, frontali inferiori e occipitali ($p < 0.05$); *RBD* a livello insulare; *MCI-AD* a livello temporo-superiore, parietale e insulare ($p < 0.05$); *PD* a livello frontale, parietale e linguale. Inoltre, *DLB* mostrava atrofia a livello: temporale e parietale rispetto a *MCI-AD*; parietale, frontale e temporo-superiore rispetto a *PD* ($p < 0.05$); parietale, temporale e frontale rispetto a *RBD*.

In conclusione, il presente studio conferma gli attuali modelli neuroradiologici della *DLB* e delle sue patologie competitor, sottolineando l'utilità della *RM* nella diagnosi differenziale, e mette in luce alterazioni strutturali precoci nella *RBD*, confermando l'utilità della *RM* nelle fasi prodromiche.

Dementia with Lewy bodies is part of the synucleinopathies spectrum and is the second most common cause of dementia, after Alzheimer's disease (*AD*), in patients over 65 years old. Its diagnosis in the prodromal phases (*pDLB*) is challenged by the

clinical overlap with other causes of cognitive decline, such as AD and Parkinson's disease (PD).

The primary aim of this study was therefore to investigate, through advanced magnetic resonance imaging (MRI) analyses, the accuracy of the current neuroradiological models of DLB and its competitors (AD with mild cognitive impairment (MCI-AD) and PD) and the sensitivity of MRI for pDLB.

To reach this aim, structural MRI T1 data from 7 DLB cases, 7 pDLB cases with a diagnosis of REM sleep behavior disorder (RBD), 16 MCI-AD cases, 20 PD cases and 24 healthy controls (HCs) acquired at Ospedale Policlinico San Martino were analyzed. Advanced methods of three-dimensional mapping and cortical thickness reconstruction were used to compare atrophy patterns between: i) patients groups and HCs, and ii) the DLB group and the other patients groups.

Relative to HCs, the atrophic regions included: temporal, inferior frontal, and occipital in DLB ($p < 0.05$); insular in RBD; superior temporal, parietal and insular in MCI-AD ($p < 0.05$); frontal, parietal and lingual in PD. Across groups comparisons, DLB had greater atrophy in the following areas: temporal and parietal compared to MCI-AD; parietal, frontal and superior temporal compared to PD; parietal, temporal and frontal compared to RBD.

Results from our study confirm the current neuroradiological models of DLB and its competitors, highlighting the utility of MRI for their differential diagnosis, and evidence early structural changes in RBD, confirming the importance of MRI in prodromal phases evaluation.

Introduzione

La demenza a corpi di Lewy (*dementia with Lewy bodies, DLB*) è la seconda patologia neurodegenerativa più frequente nella popolazione over 65 dopo la malattia di Alzheimer (*Alzheimer's disease, AD*), ed è responsabile del 20% di tutti i casi di demenza.¹⁻² Assieme alla malattia di Parkinson (*Parkinson's disease, PD*) e all'Atrofia Multisistemica (*multiple system atrophy, MSA*) rientra tra le sinucleinopatie, patologie caratterizzate dall'accumulo neuronale e gliale di α -sinucleina, ma divergenti per quanto riguarda il fenotipo clinico e patologico.³

I criteri diagnostici attualmente in uso per la diagnosi di DLB, proposti dal Consorzio Internazionale,⁴ si avvalgono di diversi criteri clinici e biomarcatori strumentali. Ciononostante, spesso la diagnosi in fase precoce e la distinzione da altre patologie neurodegenerative sono ostacolate dalla sovrapposizione clinica tra i fenotipi di DLB e lo spettro sintomatologico di altre cause di deterioramento cognitivo, come l'AD e la demenza associata a PD (*Parkinson's disease dementia, PDD*), risultando in un alto tasso di pazienti sottodiagnosticati.

La neuroradiologia strutturale, in particolare la risonanza magnetica nucleare (RMN), ricopre un ruolo fondamentale nelle patologie neurodegenerative: permette l'esclusione di cause di compromissione cognitiva reversibili mediante terapia medica, ed è complementare alla diagnosi clinica di demenza.

Diversi studi clinici si sono proposti di individuare i pattern neuroradiologici caratteristici della DLB e della sua fase prodromica (*prodromal dementia with Lewy bodies, pDLB*) attraverso diverse tecniche analisi, tra cui la valutazione dello spessore corticale.

L'obiettivo primario di questo studio era dunque quello di investigare, mediante l'analisi dello spessore corticale su mappe tridimensionali ricostruite da immagini di RM cerebrale pesate in T1, l'accuratezza dei modelli neuroradiologici della DLB e delle sue patologie competitor (PD e MCI-AD).

L'obiettivo secondario era la valutazione della sensibilità per la patologia di tali modelli nelle fasi prodromiche di malattia (*rapid eye movement sleep behaviour*

disorder, RBD), ed infine quello di esplorare il potenziale della RM nella diagnosi differenziale di queste patologie.

Il primo capitolo di questa tesi introduce la DLB e la pDLB dal punto di vista clinico, classificativo, diagnostico, genetico e neuropatologico. Il medesimo capitolo offre inoltre una panoramica su quelle che sono le principali patologie competitor della DLB: PD e MCI-AD.

Nel secondo capitolo vengono esaminati gli studi clinici nello spettro pDLB/DLB, offrendo una dettagliata descrizione dell'evoluzione clinica della patologia.

Il terzo capitolo si concentra sugli studi di neuroimmagini strutturali, evidenziando quelli che sono i modelli neuroradiologici più accreditati nella pDLB, DLB e nelle patologie competitor, PD e AD.

Infine, il quarto capitolo presenta in modo dettagliato gli obiettivi, i metodi e i risultati del presente studio, volto alla valutazione dell'accuratezza diagnostica della RM cerebrale nella diagnosi di pDLB/DLB e nella distinzione dalle sue patologie competitor.

Capitolo 1 – Demenza a corpi di Lewy: dalle fasi prodromiche agli stadi sintomatici

1.1 Manifestazioni cliniche

1.1.1 DLB

La demenza a corpi di Lewy (*dementia with Lewy bodies, DLB*) è una patologia neurodegenerativa caratterizzata da progressivo deterioramento cognitivo e sintomi core quali: fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive, parkinsonismo e disturbi comportamentali del sonno REM.⁴

È una patologia spesso sottodiagnosticata: da un lato, i pazienti affetti da DLB si presentano clinicamente in modo molto eterogeneo, rendendo difficile la distinzione rispetto a patologie competitors quali la malattia di Alzheimer (*Alzheimer's disease, AD*) e il morbo di Parkinson (*Parkinson's disease, PD*); dall'altro, ancora oggi i criteri diagnostici disponibili sono dotati di una sensibilità subottimale.¹

La demenza è il punto cardine della diagnosi di DLB e per definizione comporta un declino cognitivo a carattere progressivo in assenza di cause precipitanti (e.g. evento cerebrovascolare) che compromette le attività della vita quotidiana e le relazioni interpersonali.⁴ I deficit predominanti nella DLB coinvolgono il dominio visuospatiale, la sfera attentiva e quella esecutiva.⁴ I soggetti affetti da deficit visuospatiali non riescono a valutare lo spazio che li circonda, rendendo difficoltoso il sedersi sul bordo della sedia o il salire e scendere le scale.⁵ La memoria, invece, è tipicamente conservata, a differenza di una delle principali malattie competitors della DLB, ovvero l'AD. La fase di demenza conclamata può essere preceduta, anche di anni, da compromissione cognitiva lieve (*mild cognitive impairment, MCI*), che caratterizza lo stadio prodromico della DLB (*prodromal DLB, pDLB*).⁶

Le fluttuazioni riguardano cambiamenti di cognitivtà, attenzione e arousal. L'estrema eterogeneità delle risultanti manifestazioni cliniche rende difficoltosa la loro valutazione a fini classificativi e diagnostici. Possono esordire come episodi di linguaggio incoerente o disorganizzato, confusione mentale o incoerenza comportamentale.⁷ Un'eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di non-responsività caratterizzano le fluttuazioni più estreme, mimando il delirium iperattivo. La loro

valutazione si avvale principalmente di questionari che riguardano la sonnolenza diurna, l'ipersonnia, e gli episodi di fissazione dello sguardo e di linguaggio disorganizzato.⁷

Le allucinazioni visive della DLB sono generalmente complesse, animate da persone o animali, e con una ricca partecipazione da parte del paziente. Il grado di intensità emotiva e la percezione stessa dell'allucinazione sono variabili da soggetto a soggetto.⁴ Le allucinazioni visive vanno differenziate dalle allucinazioni che occorrono unicamente nel contesto del delirium, in quanto da sole esse non avvalorano la diagnosi di DLB,⁵ e da altri disturbi percettivi come l'agnosia visiva.

La DLB è caratterizzata inoltre da sintomi motori parkinsoniani: bradicinesia, tremore e rigidità si manifestano con frequenza variabile da soggetto a soggetto.⁴ Tra le alterazioni della sfera motoria rientrano anche il rallentamento del passo e le cadute ripetute dovute a instabilità posturale, alterata percezione visuospaziale e a deficit extrapiramidali. I sintomi motori possono essere aggravati da fattori quali l'età avanzata, l'inattività fisica e la demenza stessa.⁵

I disturbi comportamentali del sonno REM (*REM sleep behavior disorder, RBD*), che hanno un'alta prevalenza in tutte le α -sinucleinopatie,⁸ esordiscono precocemente e possono precedere la diagnosi di molti anni. La fase REM del sonno è fisiologicamente caratterizzata da atonia muscolare generalizzata, ad eccezione dei movimenti oculari rapidi (*rapid eye movement, REM*). Nei disturbi RBD viene a mancare l'inibizione del tono muscolare del sonno REM, permettendo così alterazioni motorie e comportamentali in relazione al contenuto onirico.⁵ Questi episodi possono sfociare in lesioni al partner e sono causa di frequenti risvegli notturni.

Circa il 50% dei pazienti con DLB mostra reazioni avverse agli antipsicotici, sia tipici che atipici. La reazione di ipersensibilità comporta un declino cognitivo e motorio tale da richiedere l'ospedalizzazione del paziente, impattando negativamente sulla prognosi. Per questo motivo, l'uso di neurolettici in pazienti con diagnosi o sospetto di DLB è fortemente controindicato, come è anche sconsigliato l'uso di antipsicotici per testare a fini diagnostici una potenziale reazione da ipersensibilità.⁴

Viene coinvolto anche il sistema nervoso autonomo, in particolare il nervo vago e i gangli simpatici paravertebrali. Le disautonomie si manifestano con episodi di ipotensione ortostatica, costipazione, disfunzione erettile, alterata sudorazione e seborrea.⁴ L'incontinenza urinaria non è un sintomo specifico della DLB, essendo spesso legato all'invecchiamento e comune a diversi tipi di demenza.⁵

L'iposmia è un sintomo che accomuna le sinucleinopatie e l'AD, e spesso è presente già nelle fasi iniziali di malattia. Nella DLB, può precedere il declino cognitivo anche di anni, riflettendo l'accumulo precoce di α -sinucleina nel sistema olfattivo (e.g. corteccia entorinale e bulbo olfattorio).⁵⁵

Infine, i pazienti con DLB sviluppano spesso sintomi neuropsichiatrici quali depressione, apatia, agitazione e sindromi ansiose.⁴ Tali sintomi non solo sono associati a prognosi peggiore, ma aumentano anche considerevolmente il carico assistenziale dei caregivers.⁹

1.1.2 pDLB

L'accumulo di α -sinucleina inizia molto precocemente rispetto alla fase di demenza conclamata, fino a 15 anni prima,¹⁰ determinando la fase prodromica della demenza a corpi di Lewy (pDLB). Questa fase si riflette in un ampio spettro clinico che comprende deficit cognitivi, sintomi motori, disautonomie, anomalie del sonno e i disturbi psichiatrici.¹¹

La fase prodromica è tendenzialmente caratterizzata da uno o più sintomi core dello stadio conclamato della DLB, accompagnato da MCI.¹²

Osservando i fenotipi clinici più frequenti, sono stati individuati tre distinti profili d'esordio: esordio con MCI (MCI-LB), esordio con delirium ed esordio psichiatrico.⁶ I tre profili non sono mutualmente esclusivi, al contrario, sono possibili quadri caratterizzati dalla sovrapposizione dei diversi sintomi d'esordio.

Per quel che concerne l'MCI-LB, secondo un recente studio¹³ i sintomi core più frequenti sono le fluttuazioni cognitive e il parkinsonismo.

Le fluttuazioni cognitive in questa fase possono presentarsi in modo meno accentuato rispetto alla fase conclamata della DLB, oppure possono essere presenti in modo predominante ed essere classificate erroneamente come episodio delirante. In uno studio condotto da Beek e collaboratori,¹⁴ segni e sintomi di parkinsonismo erano presenti nel 70% dei pazienti classificati come MCI-LB, mentre gli altri sintomi core (e.g. allucinazioni, fluttuazioni cognitive e RBD) si manifestavano in circa la metà dei casi.

A differenza della demenza, l'MCI-LB è tale da interferire solo in modo marginale con la funzionalità quotidiana: l'indipendenza del soggetto è complessivamente mantenuta. Come nella DLB conclamata, anche nelle fasi prodromiche i deficit cognitivi sono perlopiù di tipo non-mnesico, e riguardano principalmente la sfera attentiva, esecutiva e visuospatiale.

In uno studio condotto da Ferman et al.,¹¹ si è visto che il rischio di progressione a DLB di un deficit non-mnesico è 10 volte maggiore rispetto a quello di un deficit mnesico. Nel medesimo studio è stato inoltre evidenziato come, dei 49 pazienti con MCI-LB progrediti a DLB, il 27% presentasse deficit cognitivi polisettoriali, mentre solo il 6% dei casi mostrasse deficit di tipo puramente mnesico. Quest'ultimo profilo sembrerebbe essere correlato ai deficit di processazione e richiamo, oppure alla coesistenza di un accumulo di β -amiloide a livello prevalentemente ippocampale.⁶

La presentazione DLB con delirium è comune: fino al 43% dei caregivers riferisce episodi di delirium o stato confusionale acuto nel periodo antecedente la diagnosi di DLB.

Rimane da chiarire se il delirium sia un fattore di rischio per lo sviluppo della demenza a corpi di Lewy, o se sia una vera e propria manifestazione della fase prodromica.⁶⁹ Lo stato confusionale acuto non è diagnostico di DLB, ma gli episodi di fluttuazione cognitiva compresi tra le caratteristiche core del disturbo spesso mimano gli episodi deliranti.⁶

Individuare i soggetti con questa modalità di esordio è di fondamentale importanza dal punto di vista gestionale e prognostico: il delirium viene generalmente trattato con antipsicotici, che, come sopra esposto, nel paziente con DLB o pDLB possono

scatenare una reazione da ipersensibilità al farmaco.⁴⁻⁶ Dal punto di vista prognostico, il delirium è una causa frequente di ricovero ospedaliero, e saper riconoscere e classificare questi pazienti permetterebbe una gestione migliore degli episodi.⁹

La terza modalità di esordio della pDLB è la presentazione psichiatrica, caratterizzata da sintomatologia depressiva ad esordio tardivo (e.g. in pazienti over 50) e manifestazioni psicotiche; allucinazioni visive, episodi deliranti, apatia, disturbi ansiosi e depressione fanno parte dello spettro clinico. Inoltre, il ritardo psicomotorio può mimare la bradicinesia parkinsoniana. In uno studio su 35 pazienti con depressione ad esordio tardivo e bradicinesia, 18 sono convertiti a DLB durante il periodo di osservazione (6 anni). Inoltre, tutti i converters mostravano un'abnorme risposta ventilatoria all'ipercapnia (*ventilatory response to hypercapnia, VRH*), segno di disautonomia, in contrasto con i non-converters, che presentavano una VHR normale.¹⁵

Le manifestazioni neuropsichiatriche possono avere entità variabile, e talvolta raggiungono una gravità tale da richiedere l'ospedalizzazione.⁶ La complessità nell'inquadrare questi pazienti deriva da molteplici fattori: non si conosce la reale prevalenza di questa modalità di esordio, l'esecuzione dei test neuropsicologici può essere ostacolato dallo stato mentale del paziente e, infine, alcuni dei sintomi core, tra cui RBD e parkinsonismo, potrebbero essere dovuti al trattamento con farmaci antipsicotici.⁶

I disturbi comportamentali del sonno REM, confermati alla polisonnografia, vengono definiti idiopatici finché non si associano ad altre manifestazioni neurologiche, in primis per prevalenza le sinucleinopatie.

In uno studio recente,¹⁶ ben il 73,5% dei pazienti con RBD convertiva a demenza e/o parkinsonismo conclamati durante il follow up di 12 anni. Di questi, il 56,5% presentavano PD, e il 43,5% DLB. In questi due gruppi, l'unico marcatore di progressione verso la demenza, piuttosto che PD, erano le variabili cognitive, un dato successivamente confermato nello studio di Ferman e collaboratori.¹¹

In uno studio condotto da Arnaldi et al.¹⁷ su una coorte di pazienti con iRBD (*idiopathic RBD*), il 19,8% dei casi convertiva ad un quadro di sinucleinopatia

conclamata dopo un follow up medio di 2 anni. Il tasso di progressione aumentava nel tempo, portandosi al 30% dopo 4 anni e arrivando al 54,8% dopo 6 anni. La combinazione di fattori di rischio per la conversione a DLB includeva la disfunzione dopaminergica a livello del putamen evidenziata tramite (123I)FP-CIT-SPECT, la costipazione e l'età maggiore di 70 anni.

Infine, i pazienti con DLB conclamata spesso riferiscono una storia di disautonomia di lunga data. Circa il 25-50% di questi riferisce uno o più sintomi tra costipazione, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria, disfunzione erettile o aumentata salivazione.⁶ In una coorte di pazienti con manifestazioni disautonomiche pure,¹⁸ il 34% è convertito ad una sinucleinopatia conclamata nel corso dei 6 anni di follow up: DLB nel 53%, PD nel 24% e atrofia multisistemica (*MSA*) nel 24%. Nonostante questi risultati, esistono diverse cause di disautonomia nel paziente anziano, che quindi vanno tenute in considerazione e sono il motivo per cui questa sintomatologia ha un basso valore predittivo per la diagnosi di DLB.⁶

1.2 Classificazione e criteri diagnostici

1.2.1 DLB

La diagnosi della DLB è sempre stata un punto critico dal punto di vista clinico, soprattutto negli stadi precoci di malattia, fase in cui i sintomi cardine sono meno accentuati.¹ Nonostante non esistano ad oggi farmaci specifici che modifichino il decorso di malattia, una diagnosi precoce avrebbe un importante impatto sulla gestione del paziente e sull'approccio terapeutico.¹⁹

Storicamente, le caratteristiche cliniche della DLB sono state classificate in criteri core e di supporto.²⁰ Negli anni questi sono stati modificati: gli ultimi criteri McKeith revisionati (2017) hanno aggiunto i disturbi comportamentali del sonno REM (RBD) alle caratteristiche core e sono stati introdotti dei biomarcatori indicativi e suggestivi di diagnosi di DLB.⁴

Per aumentare la sensibilità dei criteri diagnostici, già nei criteri McKeith del 1996 veniva sottolineata l'importanza di affiancare ai criteri clinici le neuroimmagini.²⁰ Ad oggi tra gli esami di imaging con più alta accuratezza diagnostica è disponibile l'analisi dell'uptake del DAT (*dopamine transporter*) nei gangli della base tramite la tecnica scintigrafica SPECT (*single photon emission computerized tomography*) mediante il tracciante (123I)FP-CIT.²¹ Tuttavia, la sensibilità diagnostica rimane subottimale.¹

Adottando i nuovi criteri, è possibile definire la diagnosi di DLB probabile e DLB possibile, a seconda del riscontro o meno dei criteri clinici core e di supporto:⁴

- La DLB probabile viene diagnosticata se sono presenti due o più criteri clinici core, con o senza la positività ai biomarcatori, *oppure* in presenza di un criterio clinico core e uno o più biomarcatori;
- La DLB probabile *non* può essere diagnosticata sulla base dei soli biomarcatori;
- La DLB possibile viene diagnosticata con un solo criterio clinico core, in assenza di biomarcatori, *oppure* in presenza di uno o più biomarcatori, in assenza di criteri clinici core.

La diagnosi di DLB è meno probabile nel caso in cui ci sia un evento cerebrovascolare che possa spiegare almeno in parte la sintomatologia, oppure nel caso in cui i sintomi motori extrapiramidali siano l'unico sintomo core e insorgano durante uno stadio avanzato di demenza.⁴

<p>Essential for a diagnosis of DLB is dementia, defined as a progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social or occupational functions, or with usual daily activities. Prominent or persistent memory impairment may not necessarily occur in the early stages but is usually evident with progression. Deficits on tests of attention, executive function, and visuo-perceptual ability may be especially prominent and occur early.</p>
<p>Core clinical features (The first 3 typically occur early and may persist throughout the course.)</p> <p>Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness. Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed. REM sleep behavior disorder, which may precede cognitive decline. One or more spontaneous cardinal features of parkinsonism: these are bradykinesia (defined as slowness of movement and decrement in amplitude or speed), rest tremor, or rigidity.</p>
<p>Supportive clinical features</p> <p>Severe sensitivity to antipsychotic agents; postural instability; repeated falls; syncope or other transient episodes of unresponsiveness; severe autonomic dysfunction, e.g., constipation, orthostatic hypotension, urinary incontinence; hypersomnia; hyposmia; hallucinations in other modalities; systematized delusions; apathy, anxiety, and depression.</p>
<p>Indicative biomarkers</p> <p>Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET. Abnormal (low uptake) ¹²³Iodine-MIBG myocardial scintigraphy. Polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia.</p>
<p>Supportive biomarkers</p> <p>Relative preservation of medial temporal lobe structures on CT/MRI scan. Generalized low uptake on SPECT/PET perfusion/metabolism scan with reduced occipital activity ± the cingulate island sign on FDG-PET imaging. Prominent posterior slow-wave activity on EEG with periodic fluctuations in the pre-alpha/theta range.</p>
<p>Probable DLB can be diagnosed if:</p> <ol style="list-style-type: none"> Two or more core clinical features of DLB are present, with or without the presence of indicative biomarkers, or Only one core clinical feature is present, but with one or more indicative biomarkers.
<p>Probable DLB should not be diagnosed on the basis of biomarkers alone.</p>
<p>Possible DLB can be diagnosed if:</p> <ol style="list-style-type: none"> Only one core clinical feature of DLB is present, with no indicative biomarker evidence, or One or more indicative biomarkers is present but there are no core clinical features.
<p>DLB is less likely:</p> <ol style="list-style-type: none"> In the presence of any other physical illness or brain disorder including cerebrovascular disease, sufficient to account in part or in total for the clinical picture, although these do not exclude a DLB diagnosis and may serve to indicate mixed or multiple pathologies contributing to the clinical presentation, or If parkinsonian features are the only core clinical feature and appear for the first time at a stage of severe dementia.
<p>DLB should be diagnosed when dementia occurs before or concurrently with parkinsonism. The term Parkinson disease dementia (PDD) should be used to describe dementia that occurs in the context of well-established Parkinson disease. In a practice setting the term that is most appropriate to the clinical situation should be used and generic terms such as Lewy body disease are often helpful. In research studies in which distinction needs to be made between DLB and PDD, the existing 1-year rule between the onset of dementia and parkinsonism continues to be recommended.</p>

Tabella 1 – Criteri revisionati²¹⁻²² per la diagnosi di DLB probabile e DLB possibile

La **demenza** è il requisito fondamentale per la diagnosi di DLB. Il declino cognitivo deve essere valutato tramite test che vadano a discriminare la DLB dal comune peggioramento cognitivo senile e dall'AD. In tale ambito, per indagare la sfera attentiva e le funzioni esecutive, possono essere utilizzati lo Stroop test e il trail-making test. Le difficoltà nella percezione spaziale possono essere valutate con i test di copia delle figure (pentagoni intersecati oppure figura complessa di Rey), il puzzle

test, o ancora il test delle figure incomplete e il matching di taglia. Nonostante la memoria e la denominazione non siano marcatamente colpiti nella DLB, la loro valutazione è possibile tramite test neuropsicologici quali il richiamo di ricordi passati, la somministrazione e la rievocazione di liste di parole, ed infine la denominazione di oggetti.⁴

Tra i criteri clinici core rientrano le **fluttuazioni** cognitive, attentive e di arousal. Essendo presenti anche in altri tipi di demenza, il loro valore predittivo è tanto maggiore quanto è precoce la presentazione.²² La valutazione delle fluttuazioni è un punto critico: ci si avvale prevalentemente di testimonianze di osservatori diretti, indagando soprattutto la sonnolenza diurna, la letargia, gli episodi di fissazione dello sguardo e di linguaggio disorganizzato.⁴

Le **allucinazioni visive** sono generalmente ricordate e descritte accuratamente dal paziente stesso. In caso contrario è utile somministrare dei questionari per lo screening e la valutazione degli aspetti temporali, emotivi, cognitivi e comportamentali di questo fenomeno.²³

Secondo i criteri McKeith (2017), è sufficiente una sola **manifestazione parkinsoniana** tra rigidità, tremore e bradicinesia ai fini di inclusione tra i sintomi core. La valutazione della componente motoria potrebbe essere ostacolata dall'impairment cognitivo e dall'aprassia, in quanto rendono difficoltosa l'esecuzione dei test motori da parte del paziente. Anche le comorbidità, come un'artrite in stadio avanzato, possono fungere da fattori confondenti. In questi casi, è consigliata l'esecuzione di un DAT scan.⁴ Secondo alcuni studi,²⁴ utilizzando la scala di valutazione del parkinsonismo più largamente accettata (MDS-UPDRS) in una coorte di pazienti DLB, la bradicinesia era presente in tutti i pazienti, nonostante in un quarto di essi non ci fossero alterazioni alla DAT-SPECT. Tuttavia, se venissero applicati i criteri MDS-UPDRS utilizzati per la diagnosi di PD, questi sarebbero troppo stringenti, risultando positivi solo nel 50% dei casi di DLB.

Solo di recente i **disturbi comportamentali del sonno REM** sono stati inclusi tra i criteri McKeith, aumentando così la sensibilità diagnostica dall'85% all'88%. È stata infatti riscontrata un'alta frequenza (76%) di RBD nei pazienti DLB confermati post-mortem, mentre nei pazienti confermati come non-DLB questa è significativamente

inferiore (4%).²⁵ È necessario escludere patologie che possano mimare questa condizione, come i risvegli confusionali, la sindrome delle apnee notturne severa, e il movimento periodico degli arti. A questo scopo è disponibile l'analisi polisonnografica.⁴

La DLB si può manifestare con altri sintomi, costituendo i cosiddetti *criteri di supporto*.⁴ La loro specificità non è sufficiente a definirli sintomi core, ma, se presenti e persistenti nel tempo, rafforzano la diagnosi di DLB e aiutano nella diagnosi differenziale con l'AD. Fanno parte delle manifestazioni di supporto l'ipersensibilità ai neurolettici, le anomalie disautonomiche, l'instabilità posturale, il rallentamento del passo, le cadute ripetute, l'ipersonnia, la sincope, gli episodi di non-responsività e l'iposmia, tipicamente più precoce nella DLB rispetto all'AD.²⁶

Anche i *biomarcatori* si dividono, a seconda del loro valore predittivo, in marcatori *indicativi* (DAT-SPECT, scintigrafia miocardica con ¹²³MIBG, polisonnografia) e di *supporto* alla diagnosi (Risonanza Magnetica (RM), imaging metabolico alla SPECT/PET, ed elettroencefalografia).⁴ Non essendo ancora disponibili dei marcatori diretti di patologia a corpi di Lewy, quelli proposti sono tutte metodiche di valutazione indirette.

Le immagini *SPECT* mediante l'uso del tracciante (¹²³I)FP-CIT evidenziano un pattern tipico di ridotto uptake di DAT a livello dei gangli della base,⁴ differenziando la DLB dall'AD con sensibilità del 78% e specificità del 90%.²⁷

Nella DLB si nota un uptake marcatamente ridotto e limitato al caudato, mentre nei pazienti AD e nei controlli l'uptake viene mantenuto sia nel caudato che nel putamen (**Figura 1**). Nei pazienti con demenza e sintomi parkinsoniani, il ridotto uptake avvalorava la diagnosi di DLB probabile. Vanno escluse le altre patologie con ridotto uptake di DAT e impairment cognitivo, come la paralisi sopranucleare progressiva, l'atrofia multisistemica, la degenerazione corticobasale e la demenza frontotemporale.⁴

In alcuni casi di DLB confermata all'autopsia, le immagini SPECT risultavano normali: questo dato può essere giustificato dal minimo coinvolgimento del tronco encefalico, dalla ridotta perdita neuronale a livello della sostanza nera, oppure dalla

perdita neuronale diffusa di tutto lo striato, a discapito di una perdita predominante a carico del putamen.²⁸

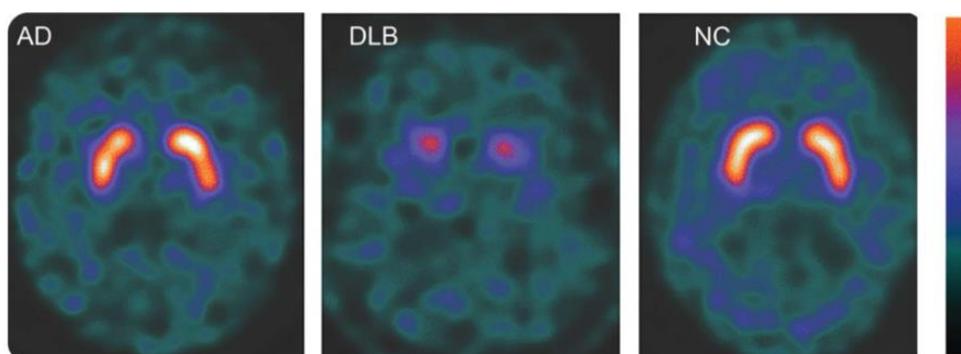


Figura 1. Immagine DAT-SPECT in pazienti con AD, DLB e NC.⁴

La **scintigrafia miocardica con metaiodio benzilguanidina (Figura 2)** quantifica l'innervazione cardiaca simpatica post-ganglionare, che risulta ridotta nella patologia a corpi di Lewy.⁴ La sensibilità e specificità della metodica nel discriminare la DLB dall'AD (69% e 87%) aumentano a 77% e 94% se questa viene applicata in soggetti con un grado lieve di impairment cognitivo valutato tramite un punteggio MMSE>22.²⁹ Queste analisi devono tenere conto dei possibili fattori confondenti l'immagine scintigrafica: ischemia miocardica, insufficienza cardiaca, diabete mellito, neuropatie periferiche, farmaci come i beta-bloccanti (labetalolo), antidepressivi triciclici e simpaticomimetici.³⁰

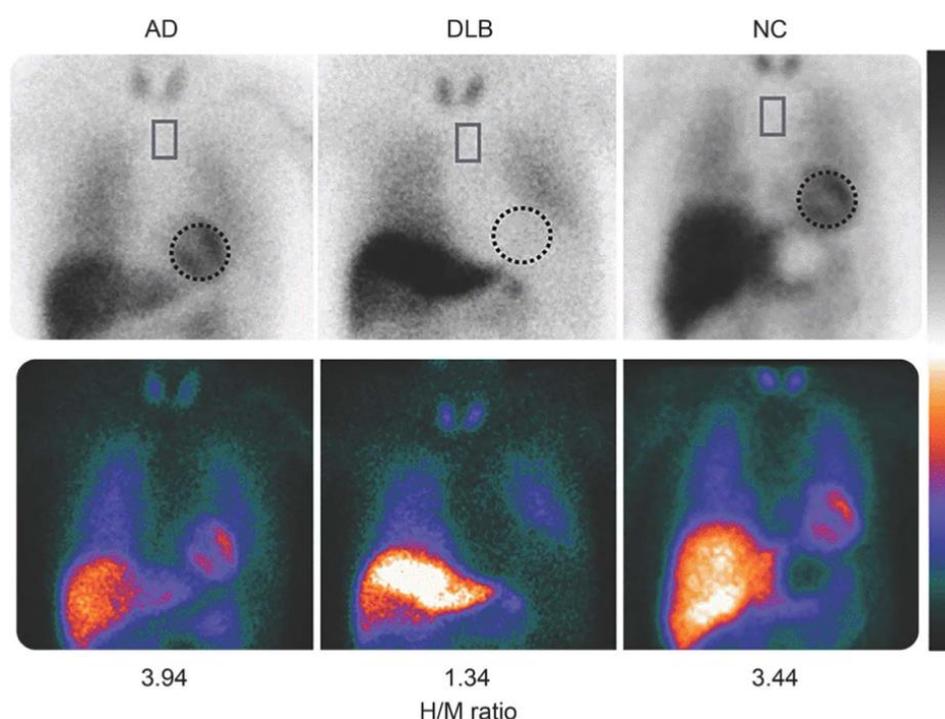


Figura 2. Scintigrafia miocardica con ¹²³I-MIBG in pazienti con AD, DLB e controlli normali.⁴ H/M: heart-to-mediastinum ratio.

La **conferma polisonnografica (Figura 3)** dell'assenza dell'atonia muscolare durante la fase del sonno REM in un paziente con demenza e anamnesi personale di RBD ha valore predittivo di α -sinucleinopatia del 90%.⁴

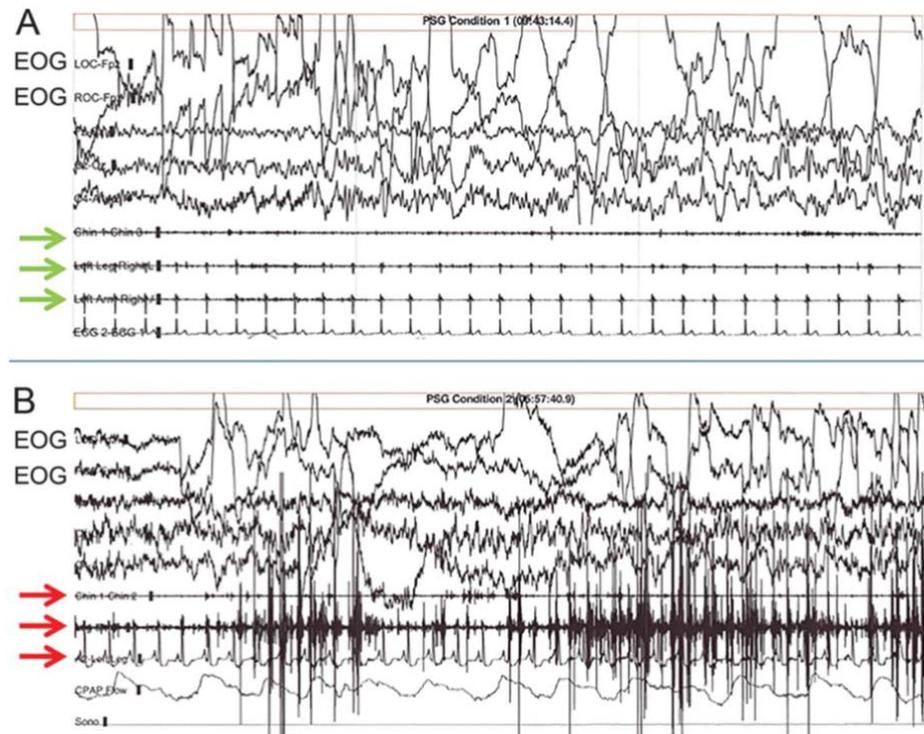


Figura 3. Polisonnografia della fase REM del sonno in un controllo (A) e in un paziente con disturbi comportamentali del sonno REM (B). In (A) si nota l'assenza di attività all'EMG nella zona mentoniera e agli arti (freccie verdi), mentre in (B) c'è attività EMG (freccie rosse), soprattutto nella derivazione dell'arto superiore.⁴

La preservazione delle strutture temporali medialì alla **TC/RM** è un pattern tipico dei pazienti con DLB, in contrasto con l'atrofia ippocampale dei pazienti con AD (**Figura 4**).⁴ L'imaging strutturale fa parte dei biomarcatori di supporto in quanto sensibilità e specificità sono basse (64% e 68%).³¹

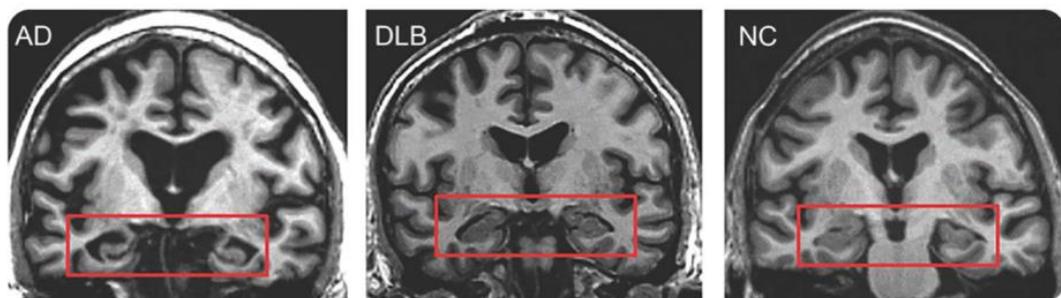


Figura 4. Immagine RM in sezione coronale e pesata in T1 in pazienti DLB, AD e controlli normali (NC).⁴

Alla *SPECT/PET* (**Figura 5**) si evidenziano perfusione e metabolismo ridotti in modo generalizzato e particolarmente marcato a livello occipitale. Il segno dell'isola del cingolo (*cingulate island sign, CIS*) alla FDG-PET è dovuto al mantenimento del metabolismo nell'area cingolata posteriore (e.g. precuneo e cuneo).³² Alcuni studi³³ hanno messo in luce l'importanza del dare un'interpretazione dei biomarcatori personalizzata.

Infatti, i pattern metabolici dei pazienti con DLB variano a seconda di fattori individuali come età e livello di educazione: con l'avanzare dell'età, si evidenzia in FDG-PET un ipometabolismo marcato della corteccia frontale superiore e mediale e del cingolato anteriore e posteriore, rendendo meno evidente il segno dell'isola del cingolo (**Figura 6**). Il livello di educazione, invece, correla negativamente con il metabolismo della corteccia parietale inferiore sinistra e con il precuneo, rendendo il segno CIS più evidente (**Figura 7**).

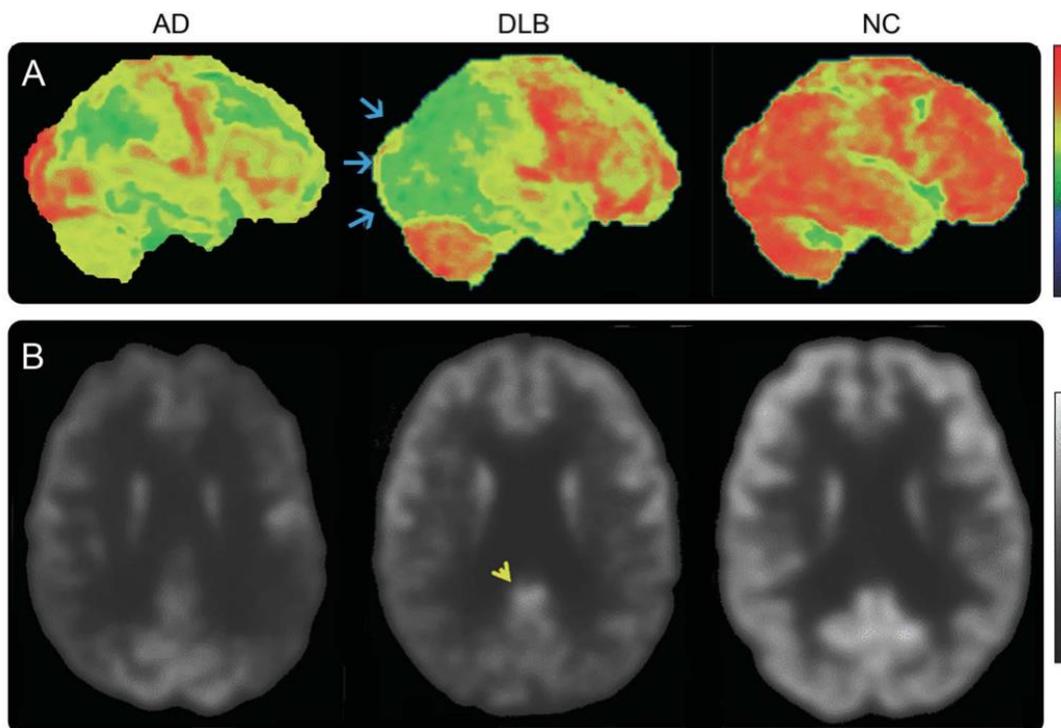


Figura 5. FDG-PET in pazienti con AD, DLB e controlli normali. In (A) si evidenzia l'ipometabolismo occipitale (freccie) marcato nella DLB, mentre nell'AD l'ipometabolismo è prevalente nelle zone temporali, parietali e frontali. Il segno dell'isola del cingolo (freccia gialla) è determinato dal normale uptake di FDG nel cingolato posteriore dei pazienti DLB (B).⁴

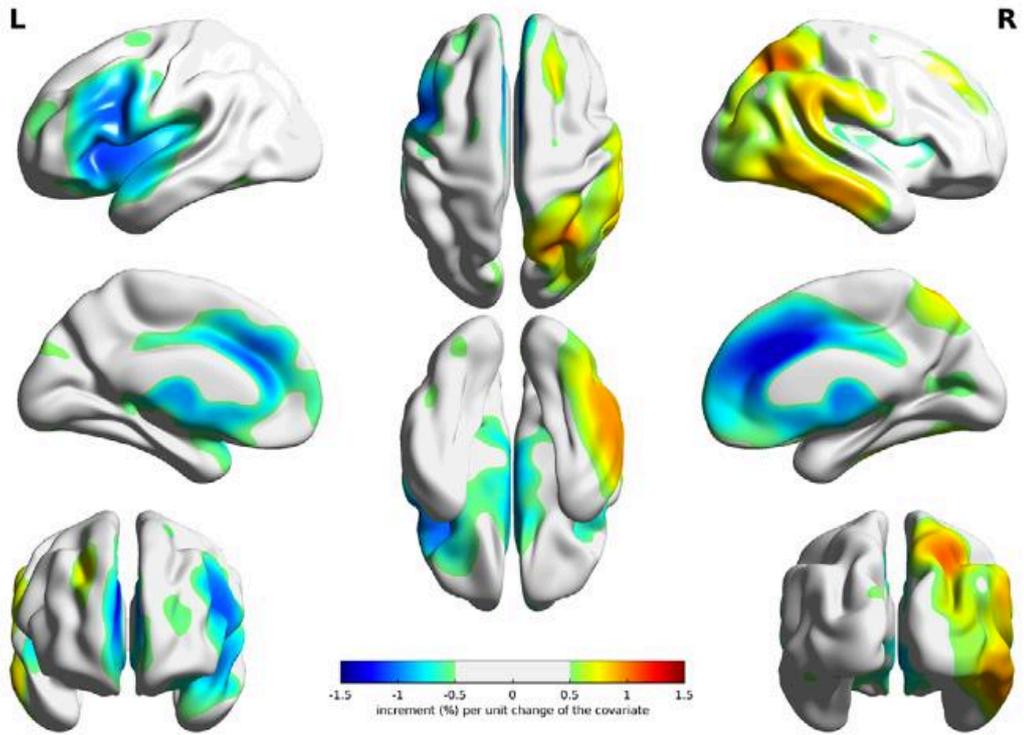


Figura 6. Effetto dell'età sull'uptake di FDG alla PET in pazienti con DLB. L: left (sinistra); R: right (destra).³³

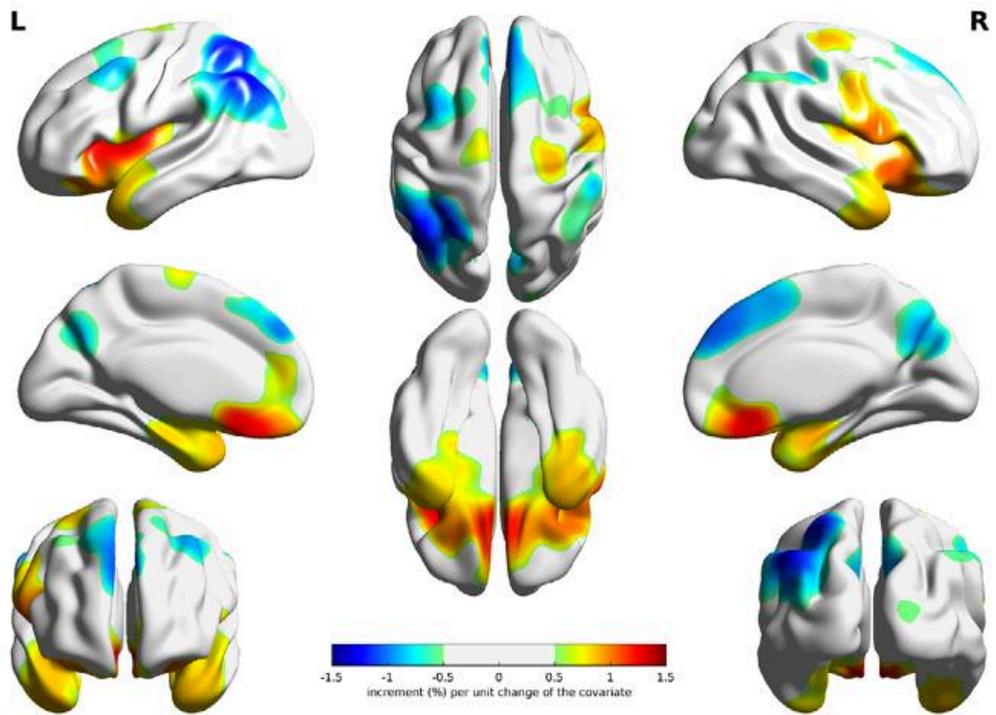


Figura 7. Effetto del livello di educazione sull'uptake di FDG alla PET in pazienti con DLB. L: left (sinistra); R: right (destra).³³

L'*EEG* dei pazienti DLB in uno stato di veglia rilassata (e.g. ad occhi chiusi) mostra tipicamente delle onde lente pre-alfa dominanti nelle derivazioni posteriori, con frequenza nell'intervallo [6-7,5] Hz.⁴ Queste possono essere fisse o intervallate da onde alfa, teta o delta, e sembrano essere dovute a connessioni talamo-corticali disfunzionali.³⁴ Uno studio recente³⁵ ha in realtà dimostrato una prevalenza di onde lente pre-alfa nelle regioni corticali anteriori. Il coinvolgimento della corteccia frontale potrebbe essere alla base delle allucinazioni visive, delle fluttuazioni cognitive e dei disturbi comportamentali del sonno REM. Questa ipotesi è ulteriormente sostenuta da studi di farmaco-EEG in cui si è visto come il trattamento con inibitori delle colinesterasi migliori le fluttuazioni cognitive e riduca le onde lente pre-alfa e teta, al contrario dei farmaci anti-colinergici che peggiorano la sintomatologia e sono in grado di indurre una frequenza EEG pre-alfa.³⁶

Per quanto riguarda i test genetici e la ricerca di marcatori su liquido cefalorachidiano, sangue o tessuti periferici, non ci sono ancora evidenze sufficienti per introdurre questi esami nella pratica clinica. Tuttavia, a causa della bassa sensibilità degli attuali criteri¹ e della difficile diagnosi differenziale tra la DLB e altre cause di declino cognitivo (e.g. AD, malattia di Creutzfeldt-Jakob, demenza rapidamente progressiva) c'è la necessità di sviluppare nuovi test diagnostici poco invasivi, economici e con buona accuratezza diagnostica.³⁷

In passato la ricerca di α -sinucleina nel liquido cefalorachidiano è stata approcciata mediante ELISA, rivelandosi però una metodica con bassa specificità e sensibilità.³⁸ Recentemente, è stata applicata la RT-QuIC (*real time quaking-induced conversion*), metodo inizialmente usato per la ricerca di proteine prioniche nella malattia di Creutzfeldt-Jakob, riuscendo a differenziare i pazienti affetti da DLB probabile dai non affetti con sensibilità del 92,9% e specificità del 95,9%.³⁷ Nel gruppo DLB possibile e il gruppo AD, il test risultava negativo, confermando l'alta specificità dell'esame. L'analisi RT-QuIC può essere effettuata anche su campioni raccolti tramite tampone nasale.³⁹

Nella DLB ci può essere un certo grado di accumulo di β -amiloide, infatti l'amyloid-PET risulta alterata in circa il 50% dei casi. Questa indagine potrebbe avere un ruolo nell'approccio diagnostico multimodale e nel fornire informazioni riguardanti la

patogenesi multifattoriale. Anche la Tau-PET potrebbe essere predittiva, insieme all'atrofia delle zone medio-temporali, di una coesistente patologia di Alzheimer nel contesto della DLB.

Dal 2013 la DLB viene riconosciuta come un disordine neurodegenerativo maggiore anche dal DSM-V.⁴⁰ I criteri adottati dal DSM-V sono simili a quelli revisionati di McKeith, ma non prevedono l'analisi con DAT-SPECT, compromettendo la sensibilità. Inoltre, i biomarcatori vengono semplicemente indicati come caratteristiche suggestive, senza caratterizzarli ulteriormente in base al loro valore predittivo.

1.2.2 pDLB

La diagnosi della fase prodromica ha un importante impatto sul management del paziente, sia dal punto di vista farmacologico che socio-assistenziale: il trattamento con inibitori delle colinesterasi⁴¹ potrebbe essere avviato in uno stadio di malattia ancora circoscritta, si riuscirebbe ad effettuare una migliore selezione dei candidati per i trials clinici, e si diminuirebbero gli effetti iatrogeni da farmaci (e.g. evitando i neurolettici). Tutto questo porterebbe ad una riduzione del tasso di ospedalizzazione e di ricorso a strutture assistenziali.⁹

Inquadrare un paziente con patologia a corpi di Lewy in fase prodromica presenta molte sfide: tra le principali, c'è la differenziazione dalle altre sinucleinopatie in fase iniziale, come il PD e la MSA, ma anche la distinzione da altre possibili cause di demenza su base neurodegenerativa come l'AD.⁶ Per questo motivo, si raccomanda che l'applicazione dei criteri proposti per pDLB venga affiancata dalle linee guida per la diagnosi della fase prodromica di PD, MSA e AD.

Nel 2020 sono stati proposti dei criteri classificativi per la diagnosi di impairment cognitivo lieve con patologia a corpi di Lewy (*mild cognitive impairment, MCI-LB*).⁶ Questi criteri vengono applicati perlopiù a scopo di ricerca e sono in attesa di validazione per la loro introduzione nella pratica clinica.

I criteri proposti⁶ si basano sulle linee guida dell'impairment cognitivo formulate dal National Institute of Aging and Alzheimer's Association.⁴² È richiesta la nuova

insorgenza di deficit in uno o più domini cognitivi, maggiore di quanto ci si aspetterebbe per l'età, e non correlati ad acuzie neurologiche o sistemiche. Il declino cognitivo deve essere riportato del paziente stesso o da un soggetto in grado di valutarne il peggioramento, e successivamente deve essere valutato in modo obiettivo. La distinzione dei soggetti in base al dominio maggiormente intaccato (e.g. mnesico e non-mnesico) aiuta ad evidenziare i diversi substrati patogenetici e ad individuare i diversi tassi di progressione verso la demenza conclamata. La valutazione del deficit attentivo ed esecutivo viene effettuata tramite task di attenzione, velocità di processazione e fluenza verbale, mentre per il deficit visuospatiale si somministrano task di discriminazione visiva, di assemblaggio e di disegno.¹²

I *sintomi core* della MCI-LB coincidono con i criteri validi per la diagnosi di DLB conclamata (**Tabella 2**). Anche in questo caso, la diagnosi può essere probabile o possibile: questi termini fanno riferimento alla possibilità che siano i corpi di Lewy i responsabili dell'impairment cognitivo. Alcune associazioni tra la tipologia di MCI e i sintomi core hanno un valore predittivo di conversione maggiore rispetto ad altri. Ad esempio, un deficit non-mnesico di domini multipli associato a disturbi comportamentali del sonno REM, ha un tasso di progressione a DLB maggiore rispetto ad un deficit mnesico associato a fluttuazioni cognitive.⁶

Per quel che concerne i profili pDLB a esordio psichiatrico e a esordio delirante, nonostante non ci siano evidenze a sufficienza per la formulazione di criteri diagnostici specifici, sono state comunque delineate delle caratteristiche chiave.

L'esordio con delirium può essere scatenato da diversi fattori provocanti che variano dallo stress di tipo chirurgico, ad uno stato infettivo, all'uso o all'astinenza improvvisa di alcol e/o sostanze stupefacenti. Ciononostante, la DLB deve essere considerata anche nei pazienti con delirium in cui non viene individuata una causa precipitante, nei casi di delirium ricorrente o prolungato nel tempo, e nei pazienti con anamnesi personale positiva per delirium e declino cognitivo di nuova insorgenza. L'identificazione dei pazienti con questa modalità di esordio potrebbe essere coadiuvata dall'uso dei biomarcatori e dei sintomi core della DLB, anche se spesso il delirium iperattivo può mimare le fluttuazioni cognitive e di arousal. Inoltre, le allucinazioni visive sono un sintomo comune agli stati deliranti e il parkinsonismo potrebbe essere provocato dai neurolettici utilizzati nel trattamento.⁶

I pazienti con esordio psichiatrico sono caratterizzati da sintomatologia depressiva e/o psicotica late-onset, vale a dire ad insorgenza dopo i 50 anni di età, in un soggetto con anamnesi personale negativa per disordini depressivi o psicotici maggiori. Altre manifestazioni frequenti sono l'apatia e i disordini ansiosi, e il quadro può richiedere l'ospedalizzazione. Anche nei casi ad esordio psichiatrico è complesso individuare i sintomi core tipici della DLB: la bradicinesia potrebbe essere causata dal ritardo psicomotorio che si può manifestare all'interno di un disordine depressivo; il parkinsonismo potrebbe essere dovuto al trattamento antipsicotico; la RBD può essere causata dai farmaci antidepressivi; l'impairment cognitivo lieve può essere presente ma è tipicamente fluttuante; l'esecuzione dei test neuropsicologici può essere ostacolato dallo stato mentale del paziente, rendendo più difficile la valutazione del quadro.⁶

I **biomarcatori proposti**⁶ per la pDLB corrispondono ai biomarcatori indicativi dei criteri McKeith revisionati per la diagnosi di DLB. Nei casi di MCI-LB associati ad un solo sintomo core, la sensibilità della **SPECT** e della **PET** nella differenziazione tra MCI-LB e MCI-AD è del 54%, con specificità dell'89%. La sensibilità aumenta al 61% quando sono presenti due sintomi core.⁴³

La **polisonnografia** è lo strumento usato per la conferma della RBD.⁴⁻⁶ Uno studio multicentrico⁴⁴ ha dimostrato che su 80 pazienti impairment cognitivo e RBD confermata alla PSG, solo 2 presentavano un quadro non correlato all'accumulo di α -sinucleina all'autopsia. Tuttavia, fino ad un quarto dei pazienti con DLB conclamata non riporta disturbi del sonno REM, e per questo una PSG normale non esclude la diagnosi di DLB.²⁵ Infine, la **scintigrafia miocardica** evidenzia un ridotto uptake di ¹²³MIBG in un subset limitato di pazienti con disordini psichiatrici ad esordio tardivo e RBD.⁶

Essential for a diagnosis of MCI-LB is MCI defined by the presence of each of the following:
Concern by the patient, informant, or clinician regarding cognitive decline.
Objective evidence of impairment in 1 or more cognitive domains. The cognitive impairment may include any domain, but is more likely to be associated with attention-executive and/or visual processing deficits.
Preserved or minimally affected performance of previously attained independence in functional abilities, which do not meet the criteria for dementia.
Core clinical features
Fluctuating cognition with variations in attention and alertness.
Recurrent visual hallucinations.
RBD.
One or more spontaneous cardinal features of parkinsonism: these are bradykinesia (defined as slowness of movement and decrement in amplitude or speed), rest tremor, or rigidity.
Proposed biomarkers
Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET.
Polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia.
Reduced meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake on myocardial scintigraphy.
Probable MCI-LB can be diagnosed if:
Two or more core clinical features of DLB are present, with or without the presence of a proposed biomarker, or
Only 1 core clinical feature is present, but with 1 or more proposed biomarkers.
Probable MCI-LB should not be diagnosed based on biomarkers alone.
Possible MCI-LB can be diagnosed if:
Only 1 core clinical feature of DLB is present, with no proposed biomarkers, or
One or more of the proposed biomarkers is present, but there are no core clinical features.
Supportive clinical features
Severe sensitivity to antipsychotic agents; postural instability; repeated falls; syncope or other transient episodes of unresponsiveness; prolonged or recurrent delirium; autonomic dysfunction, e.g., constipation, orthostatic hypotension, urinary incontinence; hypersomnia; hyposmia; hallucinations in other modalities including passage, and sense of presence phenomena; systematized delusions; apathy, anxiety, and depression.
Potential biomarkers of MCI-LB
Quantitative EEG showing slowing and dominant frequency variability.
Relative preservation of medial temporal lobe structures on structural imaging.
Insular thinning and gray matter volume loss on MRI.
Low occipital uptake on perfusion/metabolism scan.
MCI plus supportive clinical features or potential biomarkers are insufficient to diagnose MCI-LB but may raise suspicion of it and prompt biomarker investigation and may add weight to an existing MCI-LB diagnosis.
MCI-LB is less likely in the presence of any other physical illness or brain disease including cerebrovascular disease, sufficient to account in part or in total for the clinical picture, although these do not exclude an MCI-LB diagnosis and may serve to indicate mixed or multiple pathologies contributing to the clinical presentation.
Abbreviations: DLB = dementia with Lewy bodies; MCI = mild cognitive impairment; MCI-LB = MCI with Lewy bodies. These should be used in conjunction with the corresponding article text, which gives further information about core and supportive clinical features and the use of biomarkers as they apply to MCI-LB.

Tabella 2 – Criteri proposti per la diagnosi di MCI-LB probabile e MCI-LB possibile.⁶

I **biomarcatori potenziali** riflettono i marcatori di supporto dei criteri McKeith (2017) revisionati. L'**EEG quantitativo** si è dimostrato essere un importante predittore di progressione da MCI-LB a DLB conclamata. Il pattern prevalente presenta frequenze dominanti alle derivazioni posteriori <8 [Hz], con una variabilità di 1,5 [Hz]. Si è visto che l'83% dei pazienti presentanti questo pattern convertiva a DLB entro 3 anni.⁴⁵

Per quanto riguarda l'imaging strutturale, anche la pDLB è caratterizzata dalla preservazione dell'ippocampo nelle immagini **RMN** pesate in T1. Il mantenimento del volume ippocampale in un paziente con MCI è un indicatore della progressione verso DLB piuttosto che AD, con sensibilità dell'85% e specificità del 61%. La bassa

specificità è intaccata dalla variabilità dell'atrofia ippocampale nei gruppi AD e da possibili processi patogenetici aggiuntivi, come l'accumulo di TDP43 fosforilata. Inoltre, le immagini RMN pesate in T1 mostrano un'atrofia prevalente del cingolato anteriore nei gruppi MCI-LB, in contrasto con l'atrofia dei gruppi MCI-AD, estesa ai lobi frontale, temporale e parietale.⁶ Resta da chiarire la prevalenza del segno dell'isola del cingolo nella pDLB alla *FDG-PET*.

Le nuove metodiche di quantificazione degli aggregati proteici nel liquor e tessuti periferici potrebbero avere un ruolo importante nella diagnosi differenziale, soprattutto se associate alla valutazione di altre proteine patogenetiche.³⁷ Ad esempio, la valutazione della tau fosforilata associata alla misurazione su liquor di α -sinucleina discrimina MCI-LB da MCI-AD con sensibilità e specificità >95%.⁶

Il DSM5 raccomanda la diagnosi di disordine neurocognitivo lieve a corpi di Lewy (*mild neurocognitive disorder, NCD*) nei pazienti con sintomi core o suggestivi di DLB associati a impairment cognitivo che non soddisfa i criteri per un disordine neurodegenerativo maggiore.⁴⁰

1.3 Genetica

Molte caratteristiche cliniche dei pazienti con DLB sono comuni ad altre patologie come il PD e l'AD, rendendo quindi difficoltosa la diagnosi differenziale.⁴⁶ Allo spettro sintomatologico condiviso spesso corrisponde un substrato neuropatologico e genetico in comune. La maggior parte dei casi DLB è sporadica, ma sono stati osservati dei casi di aggregazione familiare con esordio di malattia in età più precoce, suggerendo una base genetica sottostante a trasmissione mendeliana. Le alterazioni genetiche, infatti, contribuiscono a spiegare fino al 36% della suscettibilità alla malattia.⁴⁷

La variante allelica epsilon 4 dell'APO-E è riconosciuta come uno dei fattori di rischio genetici più rilevanti nella DLB.⁴⁸ Storicamente, è stata studiata come fattore di rischio per l'AD, patologia da accumulo di β -amiloide.⁴⁹ La stessa variante si trova iperespressa anche nei casi sporadici di DLB, giustificando la copresenza di aggregati di amiloide, oltre ai tipici corpi di Lewy. Tuttavia, l'accumulo amiloidotico è probabilmente dovuto anche da altri fattori, non correlati alle varianti di APO-E.

Il gene SNCA contiene la regione codificante per l' α -sinucleina. Sono state descritte rare mutazioni puntiformi a trasmissione autosomica dominante.⁴⁷ Le mutazioni possono coinvolgere diversi loci genici, portando alla variabilità clinica che spazia dalla PD puramente motoria, alla PD con demenza (*Parkinson's disease dementia*, *PDD*), alla DLB, ma anche alla MSA e alla demenza frontotemporale. Inoltre, alcune mutazioni sono a penetranza incompleta, portando a variabilità clinica anche a livello intra-famigliare. Nella famiglia delle sinucleine rientrano anche la β -sinucleina (gene SNCB) e la γ -sinucleina (SNCG): sembra che il gene SNCB wild-type abbia un ruolo protettivo, impedendo la formazione dei corpi di Lewy.⁵⁰

Le mutazioni del gene SCARB2, codificante per una proteina lisosomiale, sono associate sia a PD che a DLB, suggerendo che alla base della DLB ci sia un disordine lisosomiale. L'ipotesi è sostenuta anche dal riscontro di variazioni a carico del gene della glucocerebrosidasi-A (GBA),⁴⁷ responsabile della malattia di Gaucher (e.g. malattia da accumulo lisosomiale) quando mutato in omozigosi. Nelle sinucleinopatie, quindi, le varianti di GBA sono responsabili della mancata clearance della α -

sinucleina, portando all'accumulo neuronale e gliale, prevalentemente a livello corticale.⁴⁸⁻⁵⁰

I geni codificanti per la presinilina (PSEN1/PSEN2) e il gene precursore dell'amiloide (APP) sono tipicamente associati a AD familiare early-onset. Le prenisiline sono componenti delle γ -secretasi, complessi proteici coinvolti nella produzione di amiloide. È stato ipotizzato che questi complessi creino un ambiente favorevole alla formazione e precipitazione dei corpi di Lewy.⁵⁰ Il gene della proteina precursore dell'amiloide invece, risulta raddoppiato nel 53% dei soggetti con corpi di Lewy all'esame autoptico, suggerendo un ruolo di APP nella formazione di LB.⁵¹ Inoltre, buona parte dei pazienti affetti da AD familiare spesso presenta, oltre agli aggregati amiloidotici, precipitazioni di α -sinucleina all'esame autoptico, avvalorando il ruolo di APP e PSEN1/PSEN2 nella formazione di LB.⁵⁰

1.4 Neuropatologia

Il tratto distintivo di molte patologie neurodegenerative è l'accumulo neuronale di proteine misfolded, accompagnato da una perdita neuronale progressiva e irreversibile. Le sinucleinopatie racchiudono un gruppo di patologie con tratti clinici in sovrapposizione e accumulo neuronale di α -sinucleina, una proteina sinaptica ubiquitaria del sistema nervoso. In questa categorizzazione rientrano il PD, la DLB e l'MSA.³ Queste patologie sono distinte per la diversa conformazione dei precipitati proteici e per la sede di accumulo, responsabili di fenotipi clinici differenti.

Il marcatore istopatologico delle α -sinucleinopatie è rappresentato dai corpi di Lewy, inclusioni eosinofile e argirofile di α -sinucleina. Gli aggregati hanno diversa tossicità a seconda della conformazione proteica e della sede di accumulo. Inoltre, è possibile la loro propagazione all'interno del sistema nervoso.⁵² In condizioni fisiologiche, l' α -sinucleina si trova in forma solubile monomeric, e svolge una funzione di regolazione di trasporto vescicolare.⁵³ Durante i processi patologici, la proteina viene iperubiquitinata, muta la sua conformazione a β -foglietto e forma aggregati fibrillari.³ Gli accumuli gliali filamentosi di α -sinucleina sono prominenti nella MSA, mentre PD e DLB sono accomunate da grosse inclusioni citoplasmatiche sferiche, i corpi di Lewy, e inclusioni di forma cilindrica, i neuriti di Lewy. Queste differenze suggeriscono che le diverse conformazioni della stessa proteina portino a diversi fenotipi patologici e clinici.⁵⁴

Esistono tre quadri principali di accumulo: accumulo prevalente nel tronco encefalico, accumulo prevalente nelle aree limbiche, e infine accumulo prevalente neocorticale.⁵⁵⁻⁵⁶ Le sedi coinvolte sono responsabili del fenotipo clinico: il coinvolgimento del nervo olfattorio e della corteccia entorinale determinano iposmia, mentre le aree colpite del tronco encefalico portano a disautonomie (e.g. ipotensione ortostatica),⁵⁷ ad alterazioni dell'arousal e ai disturbi comportamentali del sonno REM.⁵⁸ L'incontinenza urinaria, sintomo disautonomico maggiormente associato a PD, è correlata ad un deficit colinergico dei gangli delle base che, intaccando i circuiti con la corteccia frontale implicati nell'inibizione della minzione, provoca il quadro di vescica iperattiva.⁵⁷ La costipazione, frequente nelle fasi prodromiche non-motorie del PD, è correlata a patologia del sistema nervoso periferico.⁵⁷ Alcune tra queste

manifestazioni possono precedere di molti anni l'esordio del declino cognitivo,¹ avvalorando l'ipotesi che gli aggregati di α -sinucleina si depositino inizialmente nelle strutture sottocorticali, coinvolgendo in primis la sostanza reticolare attivante, il locus coeruleus e la sostanza nera, e solo in un secondo momento vadano ad intaccare il sistema limbico e le strutture corticali superiori.⁵⁸

A differenza dall'accumulo di β -amiloide, i corpi di Lewy corticali non sono sempre associati a perdita neuronale e atrofia cerebrale: in questi casi, il riscontro istopatologico di corpi o neuriti di Lewy viene definito come "LBD (*Lewy's body disease*) incidentale", "LBD presintomatico", "PD preclinico" o "PD premotorio".⁵⁶ Tuttavia, nel paziente con PDD, gli aggregati corticali di α -sinucleina sono i maggiori responsabili del declino cognitivo.⁵⁹

La patologia da β -amiloide può coesistere nel contesto della DLB, aggravando l'impairment cognitivo e determinando una progressione più rapida verso la demenza conclamata.⁵⁹ L'accumulo di amiloide a livello ippocampale spiega i casi di DLB con deficit cognitivo prevalentemente mnemonico.⁶

La co-presentazione di sinucleinopatia e patologia da amiloide potrebbe essere dovuta semplicemente all'età. Tuttavia, da alcuni studi si evince un qualche tipo di relazione tra i due aggregati. Si è visto infatti che in circa il 20-30% di soggetti con AD familiare ad esordio precoce coesiste un certo grado di sinucleinopatia.⁶⁰ Questa associazione è stata rilevata in percentuali simili anche in soggetti con sindrome di Down, predisposti a sviluppare AD precocemente. Rimane da chiarire se e come gli aggregati di amiloide possano accelerare la precipitazione di α -sinucleina.

1.5 Diagnosi differenziale: le patologie “competitor”

1.5.1 PD

Il morbo di Parkinson (*PD*) fa parte delle sinucleinopatie. È principalmente caratterizzato da sintomi motori extrapiramidali quali tremore, rigidità e bradicinesia,⁶¹ e circa il 25-30% dei casi sviluppa un qualche grado di demenza con il progredire della patologia.⁶²

L'incidenza del declino cognitivo nel paziente con Parkinson aumenta con la durata di malattia: un recente studio ha infatti mostrato come, dopo 10 anni di malattia, la percentuale di casi che sviluppavano demenza arrivasse al 50%.⁶² Inoltre, nella sua fase prodromica (*pPD*), il PD è caratterizzato da sintomi in sovrapposizione con la *pDLB*. Da queste evidenze nasce la necessità di formulare criteri clinici ed esami strumentali che permettano la diagnosi differenziale tra le due patologie.

L'insorgenza di declino cognitivo, sufficientemente grave da interferire con le relazioni e le attività quotidiane, definisce il quadro di *PDD*. In contrasto con la *DLB*, nella *PD* il deterioramento cognitivo è tipicamente tardivo rispetto ai disturbi motori, ma è stato riportato che un certo grado di impairment cognitivo lieve può precedere l'esordio dei sintomi parkinsoniani, definendo il quadro di *MCI-PD*.⁶³ Adottando i nuovi criteri diagnostici di *PD*,⁶¹ il declino cognitivo che esordisce nelle fasi iniziali di malattia non è più motivo di esclusione dalla diagnosi di *PD*,⁶³ creando però delle complessità nella distinzione tra *MCI-PD* e *MCI-LB*.

In un precedente studio di Massa et al.⁶³ è stato evidenziato un quadro ipometabolico alla *FDG-PET* delle aree temporo-parieto-occipitali in pazienti *MCI-PD*, assente nei casi di *PD* senza alterazioni cognitive. Il pattern era presente già due anni prima dell'esordio dei sintomi motori. Durante il follow up di 5 anni metà dei pazienti *MCI-PD* avevano sviluppato demenza: tutti i converters presentavano deficit mnesici e semantici più marcati al baseline rispetto ai soggetti non-converters. Nonostante siano stati evidenziati pattern ipometabolici tipici alla *FDG-PET*, la distinzione tra *MCI-PD* e *MCI-LB* rimane complessa.

In un recente studio di Arnaldi e collaboratori¹⁷ sono stati analizzati diversi potenziali marcatori di progressione verso *PD* piuttosto che *DLB*. È emerso che i gruppi di

pazienti con asimmetria del caudato meno marcata alla DAT-SPECT e punteggio MMSE maggiore, e quindi miglior profilo cognitivo, convertivano più frequentemente a PD. Al contrario, i casi con punteggi di MMSE più bassi e asimmetria caudale più marcata progredivano più comunemente a DLB. Il pattern DAT-SPECT tipico del paziente con PD è caratterizzato da asimmetria marcata del putamen. Questi risultati sono in linea con l'ipotesi che la funzione nigro-putaminale sia coinvolta nei circuiti motori, mentre il caudato sia maggiormente implicato nella cognitiv . ⁶⁴

Le fasi iniziali di malattia si presentano con sintomi comuni alla pDLB: disfunzioni autonome, impairment cognitivo, iposmia e disturbi del sonno sono le caratteristiche centrali della malattia in stadio precoce. ⁶⁵ Tra questi, il fattore di rischio maggiore per la progressione a sinucleinopatia conclamata   rappresentato dai disturbi del sonno REM idiopatici. ¹⁷

La *Movement Disorder Society* ⁶⁵ ha proposto i seguenti marcatori per la diagnosi di pPD: fattori di rischio (e.g. sesso maschile, et , familiarit  e fumo), funzione motoria (valutata mediante UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), funzione olfattoria (UPSIT, *University of Pennsylvania Smell Identification Test*), funzioni autonome (e.g. ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria, disfunzione erettile), tono dell'umore (BDI, *Beck Depression Inventory*) e la letargia (ESS, *Epworth Sleepiness Scale*). Questi criteri godono di un'alta sensibilit  nei pazienti con iRBD: in uno studio effettuato su pazienti con iRBD, ⁶⁵ l'81,6% dei soggetti che soddisfacevano i criteri MDS per pPD al baseline, convertivano a PD o DLB in un tempo medio di 4 anni. Nell'anno antecedente la diagnosi di PD, tutti i soggetti con iRBD rispettavano i criteri proposti, indipendentemente dal quadro presente al baseline, portando la sensibilit  al 100% in quest'arco temporale. La specificit  dei criteri aumenta con il tempo: a 4 anni di follow up   del 68%, a 10 anni del 100%. Inoltre, il riscontro dei criteri MDS al baseline   indicatore di progressione rapida a PD conclamata (conversione entro 5 anni vs oltre i 9 anni nei pazienti con e senza manifestazioni caratteristiche).

Come la DLB, anche il PD pu  essere preceduto da manifestazioni neuropsichiatriche quali depressione, sindromi ansiose e apatia. Alcuni studi ⁶⁶ hanno riportato un'aumentata incidenza di sintomi motori (e.g. rigidit , bradicinesia) e non motori (e.g. RBD) tipici della DLB e del PD nei casi di depressione ad esordio tardivo (e.g.

ad insorgenza dopo i 55 anni di età, in assenza di storia personale di disturbo depressivo). Inoltre, i pazienti che manifestavano i sintomi tipici delle fasi prodromiche di PD e DLB, avevano tutti un ridotto uptake di DAT alla SPECT, suggerendo che la depressione ad esordio tardivo faccia parte dello spettro clinico tipico di pDLB e pPD.

1.5.2 MCI-AD

La diagnosi differenziale con l'AD rimane uno dei punti critici dell'inquadramento diagnostico della DLB, a causa della sovrapposizione clinica e neuropatologica tra le due.⁶⁷ Infatti, l'accumulo della stessa proteina misfolded può dare origine a diversi fenotipi clinici, come succede nel PD e nella DLB, e allo stesso modo diverse proteine misfolded possono portare a quadri clinici simili.⁶⁸ Quest'ultimo è il caso delle placche di β -amiloide, marker istopatologico dell'AD, ma estremamente comuni anche nella DLB. Anche la distribuzione spaziale degli aggregati è variabile all'interno della stessa patologia, causando ulteriori sottotipi patologici.⁶⁸

Clinicamente, l'impairment cognitivo tipico nell'AD è di tipo mnesico già nelle fasi precoci, manifestandosi con compromissione della memoria episodica e deficit di denominazione, a fronte di preservate capacità attentive e visuospatiali, un quadro in contrasto con le caratteristiche dell'MCI-LB (Figura 8).¹¹⁻¹⁴

Per evidenziare i diversi deficit cognitivi e definirne la gravità, si possono usare la Clinical Dementia Rating (CDR) Scale, il Mini Mental State Exam (MMSE), e il Montreal Cognitive Assessment (MoCA), più appropriato per la valutazione di deficit visuospatiali, attentivi ed esecutivi, tipici della DLB.¹¹

Secondo Ferman et al.,¹¹ il tasso di progressione annuale di un MCI non-mnesico a DLB probabile è del 20%, in contrasto con l'1,6% di progressione ad AD, mentre il tasso di progressione annuale di un MCI mnesico ad AD è del 17%, contro l'1,5% che progredisce a DLB. Tuttavia, secondo alcuni studi,¹³ non è la distinzione tra MCI mnesico e non-mnesico ad avvalorare la diagnosi differenziale tra MCI-LB e MCI-AD, ma piuttosto l'associazione tra MCI e sintomi core della DLB conclamata, come le fluttuazioni e i sintomi parkinsoniani.

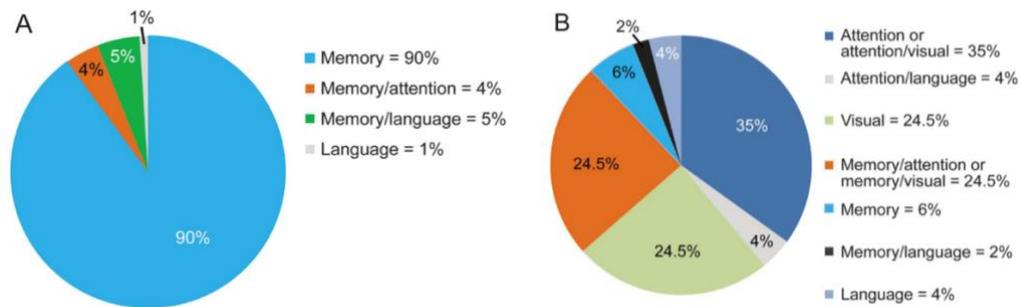


Figura 8. In figura sono rappresentati le diverse tipologie di impairment cognitivo: MCI-AD (A) e MCI-LB (B).¹¹

Nonostante non sembrano esserci differenze nel tasso di progressione dalle fasi iniziali della DLB o dell'AD verso la fase di demenza conclamata, gli indicatori predittivi di tale evoluzione sono diversi nei due gruppi. Nei casi MCI-AD, il rischio di progressione è maggiore quando sono presenti deficit della memoria più marcati, mentre nei casi MCI-LB il tasso di progressione è maggiormente legato al grado di compromissione delle funzioni attentive negli stadi iniziali di malattia.¹⁴

I sintomi neuropsichiatrici hanno maggior incidenza nei pazienti con MCI-LB.¹²⁻¹⁴ Lo spettro sintomatologico comprende depressione, ansia, apatia e disturbi del sonno. In uno studio di Beek e collaboratori,¹⁴ il 74% dei casi di MCI-LB presentava sintomi neuropsichiatrici a fronte del 46% dei casi di MCI-AD. Questi dati sono rilevanti poichè i sintomi non-cognitivi sono potenzialmente trattabili, in modo tanto più efficace quanto più precocemente vengono identificati.

Per quanto riguarda l'ipotensione ortostatica, anch'essa è più frequente nei soggetti MCI-LB piuttosto che MCI-AD (43% vs 26%).¹⁴ Anche gli episodi di delirium, da tempo considerati fattori di rischio per lo sviluppo di patologie neurodegenerative, sono più comuni nella DLB.⁶ Vardy et al. hanno infatti riportato la presenza di almeno un episodio di delirium nel 25% dei pazienti con DLB e nel 6% dei pazienti con AD, e un maggiore tasso di ricorrenza nel gruppo DLB.⁶⁹

Uno studio multicentrico⁷⁰ ha dimostrato come nei gruppi AD l'atrofia sia predominante a livello limbico (*limbic-predominant*), mentre nei gruppi DLB la perdita neuronale è limitata alla corteccia posteriore, preservando le zone temporo-mediali (*hippocampal-sparing*). Le immagini di RMN sono state affiancate a degli score visivi, come la posterior atrophy scale (PA), la medial temporal atrophy scale

(MTA) e la global frontal atrophy scale (GCA), in modo da evidenziare i pattern prevalenti di perdita neuronale. Associando questi quadri neurodegenerativi con i criteri core (McKeith 2017) e variabili come età, sesso e score al MMSE, si riesce a discriminare la DLB dall'AD con un'accuratezza del 90,4%. Basandosi sui soli criteri core, invece, la discriminazione tra DLB e AD ha accuratezza dell'88,7%.

La ricerca scientifica si sta concentrando sulla validazione di metodiche in grado di quantificare le proteine misfolded patogenetiche su liquor e tessuti periferici. Nell'ambito della malattia di Alzheimer, si è visto una riduzione precoce della A β 42 su liquor rispetto alla DLB, mentre la A β 40 diminuisce solo nell'AD, rimanendo invariata nella DLB. Un rapporto A β 42/A β 40 diminuito potrebbe quindi essere predittivo della progressione da MCI verso AD piuttosto che DLB.⁷¹

Capitolo 2 – Evoluzione clinica

2.1 Studi longitudinali nello spettro pDLB/DLB

Le fasi prodromiche delle sinucleinopatie sono caratterizzate da sintomi comuni, tra i quali rientrano la RBD, i deficit olfattori, le disautonomie (costipazione, disfunzione erettile, disfunzioni urinarie, ipotensione ortostatica), la sintomatologia depressiva e psicotica, i sintomi motori extrapiramidali, e l'impairment cognitivo di vario grado.⁷²⁻⁷³ Molte di queste manifestazioni precedono la diagnosi di DLB anche di anni, suggerendo un loro ruolo nell'identificazione precoce dei pazienti a rischio di sviluppare DLB conclamata.

L'individuazione precoce di questi soggetti è limitata dal fatto che alcuni dei segni e sintomi caratteristici di pDLB sono comuni anche alle fasi prodromiche di PD mentre altri, ad esempio i segni disautonomici, sono frequenti nella popolazione anziana e potrebbero avere diverse cause sottostanti. Nella fase iniziale della malattia a corpi di Lewy, quindi, risulta difficile riconoscere i casi che evolveranno verso PD piuttosto che verso DLB. Per questo motivo, è stata proposta la definizione di *symptoms suggestive of prodromal LB disease*,⁷⁴ categoria che include lo spettro di possibili manifestazioni cliniche nelle fasi iniziali della sinucleinopatia.

McKeith e collaboratori hanno formulato tre profili distinti di pDLB,⁶⁻⁷⁴ ma nella pratica clinica sono spesso presenti contemporaneamente sintomi che appartengono alle tre diverse categorie (MCI, neuropsichiatrico e delirante). Studi recenti⁷² confermano l'alta prevalenza nei gruppi pDLB dell'associazione tra un sintomo core di DLB e una manifestazione appartenente alla sfera neuropsichiatrica. Un'altra associazione predittiva di DLB è quella tra i sintomi motori parkinsoniani e neuropsichiatrici. Basandosi sulle diverse associazioni tra segni e sintomi, l'accuratezza nella diagnosi differenziale tra pDLB e invecchiamento senile aumenta in modo proporzionale al numero di sintomi core di DLB presenti. Questi dati sono supportati dal fatto che, secondo alcuni studi, fino al 90% dei soggetti che svilupperanno DLB presentano almeno un sintomo core di DLB anni prima della diagnosi.⁷²

Un'altra problematica rilevante è che il soggetto con pDLB potrà evolvere in egual misura verso un fenotipo DLB tipico o atipico (**Figura 9**): la DLB viene definita tipica quando rispetta i criteri di diagnosi per DLB probabile o possibile, mentre la DLB atipica non soddisfa i criteri McKeith revisionati e si manifesta piuttosto con caratteristiche intermedie tra DLB e AD.⁷⁴ I casi di DLB atipici sono probabilmente associati a quadri neuropatologici misti, caratterizzati sia da accumuli di α -sinucleina che di β -amiloide.

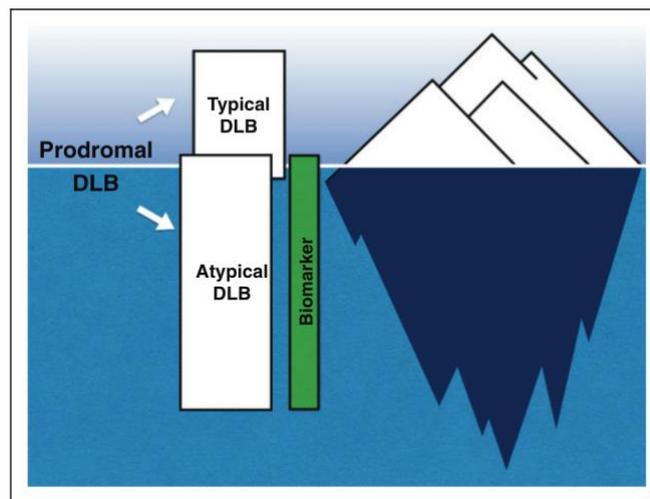


Figura 9. Relazione schematica tra pDLB e i fenotipi di DLB: tipico e atipico.⁷⁴

Lo sviluppo di biomarcatori di supporto risulta quindi fondamentale sia nella diagnosi accurata di pDLB, che nella sua distinzione dai casi sintomatici legati all'invecchiamento, ed è inoltre fondamentale per la corretta identificazione dei casi DLB atipici e per la differenziazione da AD.⁷⁵ Questa situazione risulterebbe meno complessa se la diagnosi di DLB venisse ristretta ai soli casi con fenotipo classico, classificando invece i casi atipici come variante di AD con corpi di Lewy (*LBADV*, *LB variant of AD*) o come AD con corpi di Lewy (*ADLB*, *AD with LB*).⁷⁴ L'introduzione di tali categorie faciliterebbe la diagnosi clinica circoscrivendo maggiormente l'entità patologica della DLB classica alla popolazione anziana.

L'evoluzione della patologia e la comparsa più o meno precoce delle manifestazioni cliniche riflettono la progressione e la distribuzione della sinucleina a livello intraneuronale, mostrata schematicamente in **Figura 10**. Nella AD, il declino cognitivo e funzionale si manifesta quando l'accumulo di β -amiloide, il danno cellulare e le alterazioni strutturali sono avanzate. Nelle sinucleinopatie, invece, le alterazioni funzionali delle strutture colpite precocemente possono precedere l'esordio

delle alterazioni istologiche in altre aree cerebrali. Tutto ciò è dovuto alla caratteristica evoluzione topografica della deposizione dei corpi di Lewy.⁷⁶ Tra le aree colpite precocemente rientrano il bulbo olfattorio, il sistema nervoso enterico e i nuclei del tronco encefalico, portando a sintomi non cognitivi quali iposmia, costipazione e RBD. Questi sintomi sono comuni alle fasi iniziali sia di DLB⁷⁷ che di PD.⁷⁸⁻⁸⁰

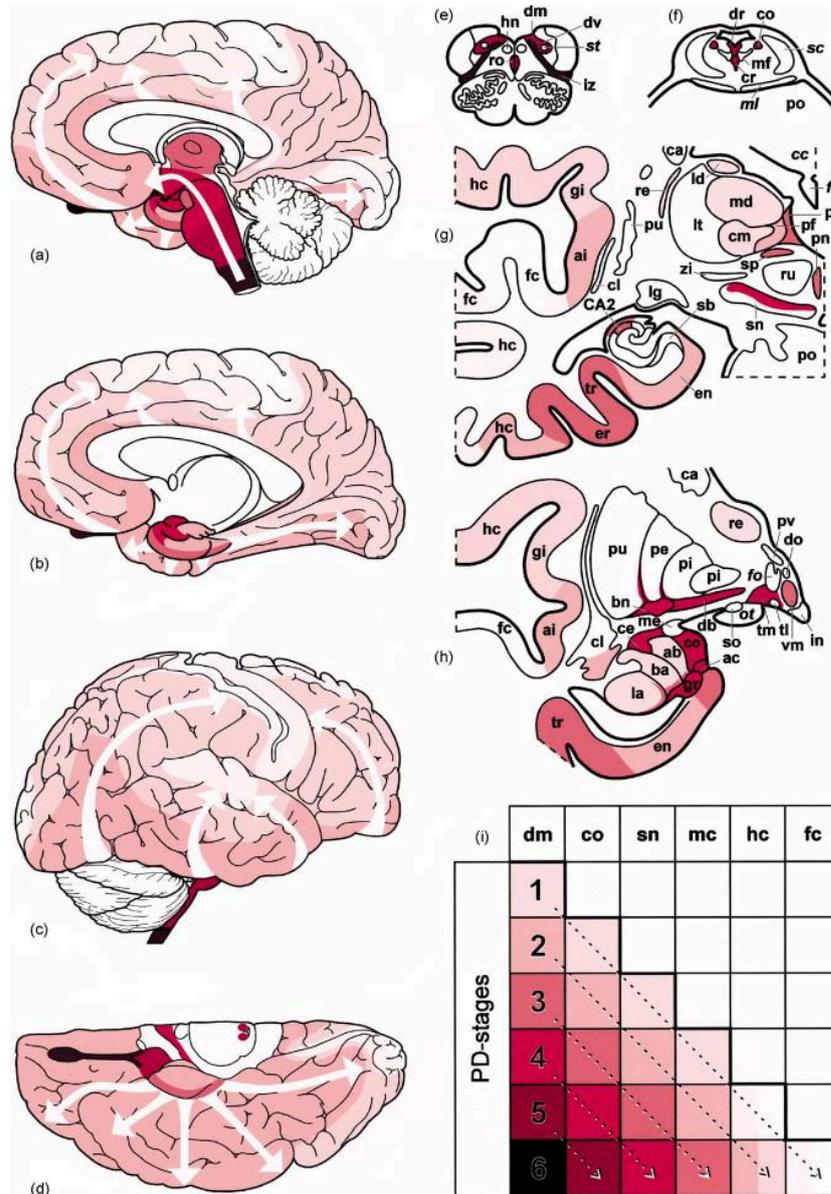


Figura 10. Progressione della patologia intraneuronale studiata su casi di PD. Inizialmente viene coinvolto il tronco encefalico (a; d), in particolare il nucleo motore dorsale del IX e X nervo cranico e il nucleo olfattivo anteriore. Dal tronco encefalico, l'accumulo di α -sinucleina si espande (vedi frecce bianche), arrivando alla corteccia cerebrale dell'area temporale anteromediale (tr e er in (g) e (h)), e successivamente alle aree associative e prefrontali. Il diagramma semplificato in (i) raffigura l'estensione topografica delle lesioni e la severità di patologia crescente. Abbreviazioni: dm, dorsal motor nucleus of

*IX and X cranial nerves; co, coeruleus-subcoeruleus complex; sn, substantia nigra; mc, anteromedial temporal mesocortex; hc, high order sensory association areas and prefrontal fields; fc, first order sensory association areas; tr, transentorhinal region; er, entorhinal region.*⁵⁸

Il deficit olfattorio è uno dei sintomi di maggiore durata e più precoce comparsa, precedendo l'esordio dei sintomi neurocognitivi anche di 10 anni o più (**Tabella 3**). La prevalenza del deficit nel periodo antecedente o al momento dell'esordio dell'impairment cognitivo si aggira intorno al 40%, in contrasto con il 6,2% riscontrato nei soggetti AD.⁷⁷ Questi dati sono contrastanti con i risultati di Donaghy e collaboratori,⁷⁹ i quali ipotizzano che l'iposmia non goda della specificità sufficiente per distinguere MCI-LB da MCI-AD, in quanto è un sintomo rilevato con una certa frequenza anche nei soggetti MCI-AD. Tuttavia, Gaenslen e collaboratori hanno riportato che il 38,7% dei pazienti con PD riferiva un deficit olfattorio nel periodo antecedente la diagnosi di PD, rafforzando l'ipotesi che questa manifestazione sia fortemente associata alle sinucleinopatie.⁸⁰

	Very early (developing before cognitive symptoms)	Early (developing during MCI)	Late (developing around the time of conversion to dementia or later)
Symptoms	RBD Constipation Hyposmia Depression <i>Urinary dysfunction</i> <i>Erectile dysfunction</i>	Memory impairment Parkinsonian symptoms Visual hallucinations Anxiety	Cognitive fluctuations
Signs/neuropsychological findings/biomarkers	Orthostatic hypotension/ dizziness <i>Minor motor abnormalities</i> <i>Impaired olfactory function</i> <i>Impaired colour vision</i>	Attention/executive dysfunction Visuospatial dysfunction Striatal dopaminergic denervation <i>Substantia nigra hyperechogenicity</i> <i>Increased hippocampal rCBF</i>	Occipital hypometabolism

*Tabella 3. Ordine temporale dell'esordio dei sintomi nello stadio pDLB.*⁷⁵

I disturbi comportamentali del sonno REM sono riconosciuti come manifestazione della fase prodromica delle sinucleinopatie.⁸¹ Il tasso di conversione a sinucleinopatia è elevato: intorno al 30% a 3 anni, dal 30% al 47% a 5 anni, 66% a 7,5 anni e 91% a 14 anni dalla diagnosi di RBD.⁵⁶⁻⁸² Tra i soggetti RBD che progrediscono poi in una sinucleinopatia, una percentuale compresa tra il 29% e il 55% viene diagnosticata con DLB, mentre la restante parte tende a sviluppare parkinsonismi, principalmente PD.⁵⁶⁻⁸²

Lo studio condotto da Wyman-Chick e collaboratori⁷² ha rilevato manifestazioni dello spettro RBD in circa il 50% dei partecipanti nel periodo antecedente la diagnosi di DLB, in accordo con la letteratura precedente¹⁴ e con studi neuropatologici post-

mortem,²⁵ confermando il ruolo della RBD come marcatore clinico precoce di sinucleinopatia (DLB/PD).

In una review condotta da Fujishiro e collaboratori è emerso che i soggetti con RBD idiopatico (*iRBD*) hanno un rischio dell'80% di sviluppare una sinucleinopatia.⁷³ Secondo queste evidenze, la RBD è il più importante predittore prodromico di progressione verso DLB/PD.

Questi dati sono confermati anche da Iranzo e collaboratori,⁸² i quali hanno condotto uno studio longitudinale su 174 pazienti con *iRBD*: il rischio stimato di una sindrome neurodegenerativa (PD, DLB, MSA e MCI) era del 33,1% a 5 anni, del 75,7% a 10 anni e del 90,9% a 14 anni di follow up. In tutti i casi sottoposti a esame istologico *post-mortem*, la diagnosi patologica confermava la diagnosi clinica (PD o DLB) *ante-mortem*. Schenck⁵⁶ ha ottenuto risultati analoghi, mentre Postuma¹⁶ ha rilevato un tasso di conversione minore (17,7% a 4 anni, 40,6% a 10 anni e 52,4% a 12 anni), incongruenza probabilmente dovuta a diversi fattori: lo studio di Postuma era di tipo retrospettivo (mentre Iranzo aveva condotto uno studio prospettico), 15 pazienti su 93 erano stati valutati telefonicamente, il 17,7% dei casi era stato perso al follow-up (vs il 3,4% nello studio di Iranzo), non c'era stata conferma neuropatologica, l'età media dei soggetti era di 65 anni (vs 74 anni nello studio di Iranzo) e l'MCI non era stato considerato come un outcome di malattia.

Da questi studi si evince che i pazienti con *iRBD* vengono frequentemente diagnosticati come DLB o PDD, suggerendo che le due malattie possano rappresentare due fenotipi diversi dello stesso processo patologico.⁸² Tuttavia, esistono sottocampioni di pazienti DLB che non presentano RBD né hanno anamnesi personale positiva per il disturbo. Ci si è quindi domandati se lo spettro RBD possa avere un substrato patogenetico comune alla demenza conclamata, e se lo stadio prodromico della patologia a corpi di Lewy possa seguire diverse evoluzioni cliniche a seconda della presenza o meno di RBD nelle fasi iniziali.

Le sinucleinopatie sono accomunate dalle disfunzioni autonome, che si possono manifestare con ipotensione ortostatica, alterazione della termoregolazione, sintomi urogenitali e gastrointestinali.⁸³ Spesso l'impairment cognitivo si associa alle caratteristiche disautonomiche: l'MCI complica le fasi tardive di PD,⁶² precede

l'esordio dei sintomi motori nella DLB⁴ ed è frequente in alcuni sottotipi di MSA, in particolare la variante parkinsoniana (*MSA-P*) e quella cerebellare (*MSA-C*).⁸⁴ Da queste osservazioni si evince come ci sia una sovrapposizione clinica tra DLB, PD e MSA-P (**Figura 11**).

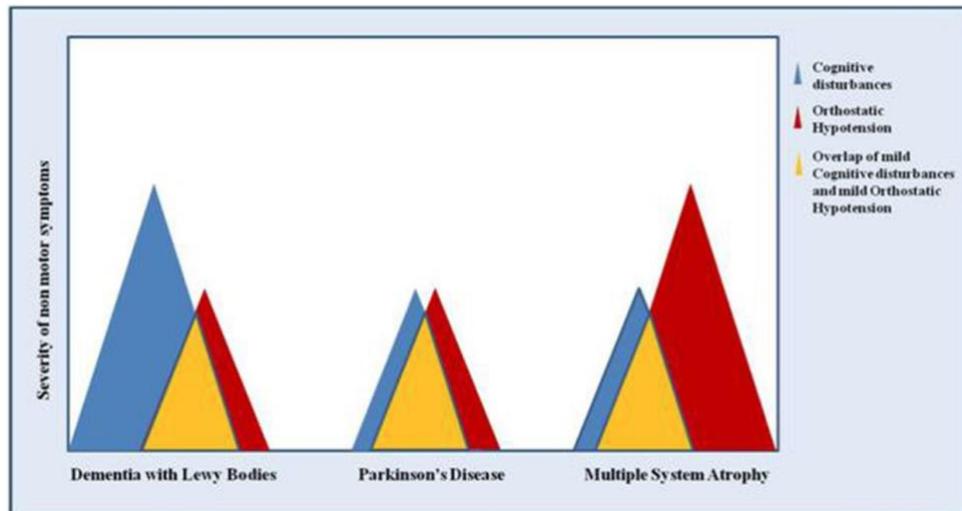


Figura 11. Rappresentazione schematica delle possibili sovrapposizioni cliniche e della gravità di ipotensione ortostatica e impairment cognitivo nella DLB, PD e MSA.⁸⁵

L'ipotensione ortostatica e il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo in generale sono sintomi caratteristici di MSA, ma frequenti anche nei pazienti PD (fino al 60% riferisce la sintomatologia alla fase iniziale di malattia).⁸⁵ Sono sintomi causati tipicamente da un danno di tipo pre-ganglionare nei casi di MSA e post-ganglionare in quelli di PD.⁸⁶ Lo sviluppo precoce di disautonomia sembrerebbe associato a maggiore instabilità posturale, minor risposta al trattamento con levodopa e rapida progressione di malattia nei pazienti PD.⁸⁵ Inoltre, esso rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di demenza.⁸⁷

Nella DLB, i segni disautonomici si possono manifestare sia nelle fasi conclamate di malattia che nel periodo prodromico.^{4,6} Lo studio condotto da Postuma e collaboratori dimostra che i pazienti con iRBD che evolvono poi verso PD o DLB presentano chiari segni di disautonomia anni prima della diagnosi.⁸⁸ In un lavoro del 2013 su 90 pazienti con DLB, più della metà dei casi manifestavano sintomi disautonomici prima dell'esordio dell'impairment cognitivo.⁷⁸

L'impairment cognitivo è stato descritto nelle fasi iniziali di pDLB, e caratterizza l'esordio di tipo MCI-LB.⁶ In linea con il caratteristico declino cognitivo della DLB

conclamata, anche lo stadio pDLB è caratterizzato da un impairment prevalente delle funzioni esecutive, attentive, visuospatiali e della fluenza verbale, mentre la sfera mnemonica risulta maggiormente conservata al baseline rispetto ai pazienti MCI-AD (Figura 12).¹¹⁻⁸⁹ Il rischio di progressione a DLB è maggiore per i soggetti che presentano deficit in domini multipli non-mnesici (come funzioni esecutive e abilità visuospatiali),¹¹⁻⁹⁰ mentre i soggetti con deficit mnemonico e maggior declino nel punteggio della scala MMSE presentano un maggior rischio di progressione verso AD.¹⁴ Ciononostante, anche gli MCI mnemonici possono evolvere a DLB.⁹⁶

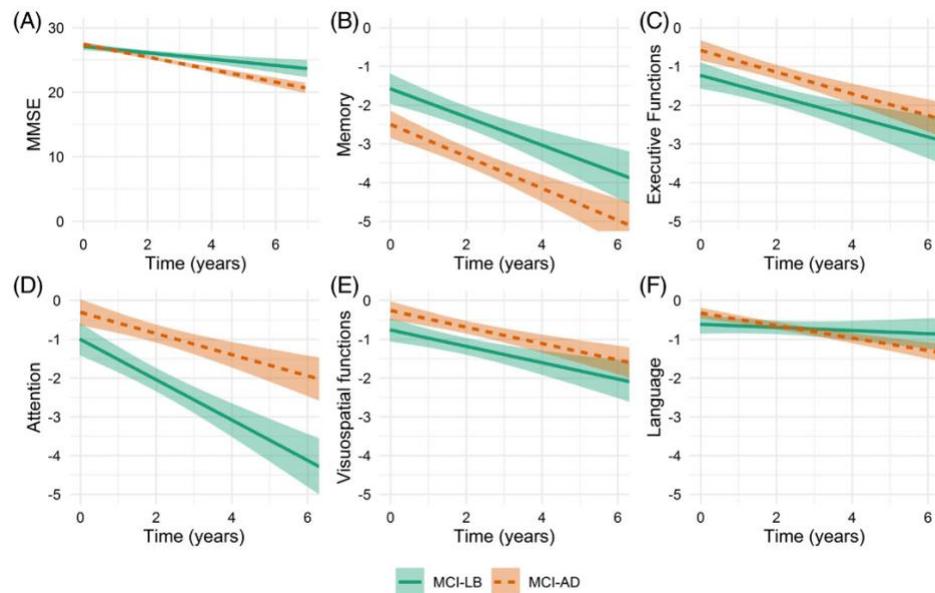


Figura 12. Traiettorie stimate dei domini cognitivi nei casi MCI-LB e MCI-AD nel tempo. Il gruppo MCI-LB presenta maggior declino nel dominio esecutivo, attentivo e visuospatial. Il gruppo MCI-AD peggiora nella sfera mnemonica e ottiene score MMSE in riduzione più rapida nel tempo.¹⁴

In uno studio condotto da Petrova e collaboratori⁹¹ sono stati valutati i quadri di impairment prevalenti nella DLB a declino cognitivo lieve e molto lieve (*mild DLB*, *very mild DLB*): il gruppo DLB molto lieve presentava deficit esecutivi, attentivi, visuospatiali, visuocostruttivi, di denominazione e di memoria episodica. Le funzioni esecutive, valutate mediante prove di inibizione, di flessibilità mentale e di iniziazione verbale, subivano un peggioramento durante la progressione verso DLB lieve. Inoltre, il peggioramento cognitivo si associava ad un'aumentata frequenza di allucinazioni visive, uno dei sintomi core per la diagnosi di DLB.

Questi dati sono in linea con i risultati di Kemp e collaboratori,⁹² i quali hanno evidenziato deficit negli stessi domini sopraelencati nel gruppo pDLB rispetto ai soggetti di controllo, in aggiunta a difficoltà cognitive più diffuse, probabilmente

legate al fatto che i deficit esecutivi influenzano negativamente la prestazione in altri test cognitivi.

Lo studio retrospettivo di Sadiq e collaboratori⁹³ ha analizzato la progressione di 429 pazienti con diagnosi di MCI: il 38% sono rimasti MCI stabili, il 25% è progredito ad AD, il 5% a DLB e il restante 32% ha avuto una diagnosi alternativa. I risultati dello studio hanno confermato una peggiore prestazione nelle prove visuospatiali e di fluency verbale nel gruppo MCI-LB rispetto ai gruppi MCI-AD e MCI stabili, mentre i punteggi ai test di memoria episodica sono risultati essere migliori negli MCI-LB rispetto agli MCI-AD.

Marchand e colleghi hanno analizzato l'evoluzione cognitiva in tre gruppi di pazienti RBD: soggetti che successivamente evolvevano in PD, soggetti che evolvevano in DLB e soggetti che rimanevano diagnosticati con RBD idiopatico.⁹⁴ Dai risultati è emerso come il declino delle funzioni attentive ed esecutive iniziasse 6 anni prima della diagnosi, mentre i deficit di apprendimento verbale episodico e di memoria diventassero clinicamente manifesti 2 anni prima della diagnosi. Le abilità visuospatiali si deterioravano invece in modo variabile durante la fase prodromica.

Classicamente, l'esordio del deficit cognitivo nei pazienti con PD avviene in fase avanzata di malattia, arrivando ad una prevalenza dell'80% a 10 anni dalla diagnosi di PD.⁹⁵ Tuttavia, numerosi studi hanno evidenziato un certo grado di impairment cognitivo anche nei pazienti PD in fase iniziale, con frequenza variabile da 14,8% a 42,5%, costituendo un fattore di rischio di progressione verso PDD.⁸⁵ Tutt'oggi non è ancora chiaro se la DLB e la PDD siano due patologie distinte oppure rappresentino due momenti diversi della stessa malattia, in quanto condividono molte manifestazioni cliniche e hanno un substrato neuropatologico, biochimico e genetico in comune.⁸⁵

Il riconoscimento dei sintomi precoci di pDLB riveste quindi un ruolo significativo nel differenziare le forme di MCI-LB da MCI-AD, MCI-PD e MCI stabili. Nello studio di Belden e collaboratori,¹³ le caratteristiche cliniche più frequentemente associate all'MCI-LB erano i sintomi motori parkinsoniani e le fluttuazioni cognitive, analogamente ai risultati ottenuti dal gruppo di Molano.⁹⁶ In contrasto, Ferman e colleghi riportavano come caratteristiche principali di MCI-LB la presenza di RBD e sonnolenza diurna.¹¹

Segni e sintomi parkinsoniani possono essere presenti nella pDLB,⁶⁻⁷⁴ generalmente in forma lieve e per questo non sufficienti per la diagnosi di PD: in quest'ottica, i blandi sintomi motori che precedono la diagnosi di PD sono indistinguibili dalle manifestazioni parkinsoniane proprie della pDLB.¹⁴⁻⁶¹

Sono stati effettuati numerosi studi con l'obiettivo di identificare quali manifestazioni godano di maggiore specificità nel predire l'evoluzione a DLB/PD, nella distinzione tra pDLB, fasi iniziali di AD e normale invecchiamento. Tra le manifestazioni che accompagnano il profilo di MCI-LB rientrano la rigidità, le cadute e la debolezza nel tono della voce, mentre il tremore, la lentezza nei movimenti, i cambiamenti riguardanti la calligrafia e il disequilibrio hanno un alto tasso di riscontro nei gruppi AD e MCI-AD (38%).⁷⁹ Questi risultati sono supportati da Wyman-Chick, che conferma la presenza di alterazioni motorie in senso parkinsoniano nella pDLB, ma mette in discussione il fatto che tremore e rallentamento motorio riflettano il tremore a riposo e la bradicinesia di origine extrapiramidale, essendo sintomi frequenti anche in soggetti altrimenti sani.⁷²

Le sinucleinopatie possono inoltre esordire con affezioni riguardanti la sfera psichiatrica. Sintomi quali depressione, apatia e ansietà sono frequenti nella pDLB, manifestandosi anche cinque anni prima del declino cognitivo.⁷² Secondo altri studi, queste manifestazioni sono tipiche solamente delle fasi conclamate di DLB.⁷⁷

Utsumi e collaboratori hanno descritto alcune delle caratteristiche psichiche della pDLB conducendo uno studio longitudinale su 21 pazienti con sintomi psicotici in assenza di demenza.⁹⁷ Tutti i soggetti avevano sviluppato MCI-LB entro 7 anni di follow-up ed erano stati eventualmente diagnosticati come DLB. Le tre principali categorie descritte comprendevano le manifestazioni catatoniche (27%), le delusioni e allucinazioni (23,8%), ed infine la depressione e/o gli episodi maniacali (33%). Inoltre, 7 soggetti su 21 (33%) avevano manifestato un episodio di delirium, e 20 pazienti su 21 (95%) avevano avuto un episodio psichiatrico in assenza di stimoli trigger.

Le allucinazioni visive rappresentano uno dei criteri core per la diagnosi di DLB, mentre le allucinazioni in altre modalità rientrano tra i criteri di supporto.⁴⁻⁹⁶ Queste manifestazioni possono presentarsi come unico segno di DLB in fase iniziale, in

assenza di sintomatologia psichiatrica, motoria o cognitiva. Lo studio longitudinale condotto da Abbate e collaboratori descrive un caso di DLB con allucinazioni polimodali nella fase preclinica della malattia e conferma l'associazione tra allucinazioni e impairment delle funzioni visuospatiali, segno caratteristico della fase intermedia del decorso di malattia.⁹⁸

Nello studio di Molano e collaboratori⁹⁶ tutti i soggetti seguiti tranne un caso presentavano RBD prima dell'esordio di MCI, e la maggior parte aveva sviluppato sintomi parkinsoniani contemporaneamente o dopo l'esordio dei sintomi cognitivi, senza mai soddisfare i criteri diagnostici per PD. Il pattern evolutivo più comune prevedeva lo sviluppo di allucinazioni dopo l'esordio di MCI e dei sintomi motori, mentre le fluttuazioni erano l'ultima manifestazione ad evolvere (**Tabella 3**). L'esordio della demenza conclamata associato a due o più caratteristiche core ha permesso la diagnosi di DLB probabile nei 2-6 anni dopo la diagnosi iniziale di MCI. Questi dati sono supportati dal lavoro di Ferman e collaboratori, confermando l'ipotesi che la presenza di iRBD spesso sottenda una sinucleinopatia.²⁵⁻⁹⁹

Per quel che concerne le fasi manifeste della patologia DLB, diversi studi ne hanno investigato la relativa evoluzione clinica, e hanno inoltre esplorato potenziali differenze rispetto alle traiettorie di declino osservate in pazienti PDD e AD.

Lo studio longitudinale basato sul Registro delle Demenze Svedese (*SveDem, Swedish Dementia Registry*)¹⁰⁰ ha analizzato i quadri di declino cognitivo e di mortalità in pazienti DLB e PDD e ne ha inoltre investigato i relativi fattori determinanti. Dallo studio non sono emerse differenze significative tra i due gruppi in termini di tasso di declino cognitivo e mortalità durante i 2 anni di follow-up. I farmaci antipsicotici usati nei pazienti DLB e l'ampio uso di farmaci utilizzati quotidianamente nella gestione dei pazienti PDD erano i fattori che impattavano maggiormente sul declino cognitivo annuale nei due gruppi. I domini colpiti nelle due coorti erano simili e riguardavano prevalentemente le funzioni frontali, esecutive, percettive e visuospatiali. Nella pratica clinica, quindi, la DLB e la PDD hanno degli outcomes clinici molto simili, soprattutto se paragonati ad altri tipi di demenze nell'anziano.

Secondo altri studi, DLB, PDD e AD deteriorano cognitivamente in modo dominio-specifico.¹⁰¹ In **Figura 13** sono rappresentate le aree cognitive maggiormente coinvolte al momento della prima visita, e la loro evoluzione nel tempo.

Nello studio riportato, in particolare, i gruppi DLB e PDD peggioravano maggiormente nel dominio visuospatiale, e nei domini esecutivo e linguistico rispetto ai casi AD, mentre si osservava il trend opposto nel dominio mnemonico, dove, come atteso, il declino era più marcato nei soggetti AD.

Lo studio longitudinale di Kramberger e collaboratori ha messo in luce un declino cognitivo più rapido per il gruppo DLB rispetto a PDD e AD, con un differenziale di circa 0,5-0,8 punti/anno nel punteggio MMSE.¹⁰² Questi dati sono in accordo con studi autoptici che suggeriscono inoltre un'associazione tra declino cognitivo più marcato e substrato neuropatologico misto, più frequente nei casi DLB rispetto a PDD e AD.¹⁰³⁻¹⁰⁴ Anche lo studio di Breitve e collaboratori¹⁰⁵ è in accordo con questi dati: la coorte DLB deteriorava dal punto di vista cognitivo più velocemente rispetto al gruppo AD se valutato con il Trail Making Test A. Inoltre, dai risultati emerge che punteggi maggiori nel dominio esecutivo si associano ad un tempo di latenza maggiore prima di raggiungere lo stadio di demenza severa, mentre per la sfera visuospatiale questo tipo di associazione sembrerebbe essere assente.

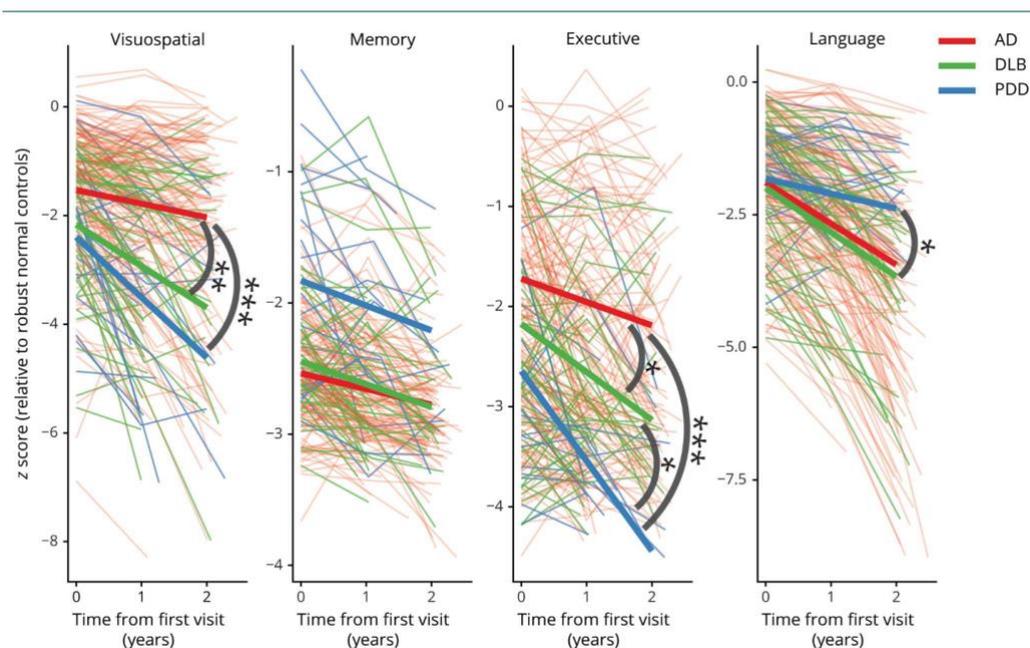


Figura 13. Declino cognitivo longitudinale di 4 domini (visuospatiale, memoria, esecutivo e linguaggio) nei gruppi AD, DLB e PDD. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.¹⁰¹

Il dominio visuospatiale può essere intaccato anche nell'anziano non-demente e in altri tipi di demenza (non DLB). Secondo Bennett e collaboratori, l'uso di test come la copia di pentagoni non mostra accuratezza sufficiente per distinguere i casi pDLB dai casi di demenza non-DLB (prevalentemente AD e demenza mista). Con l'evoluzione della malattia e la severità della demenza, invece, la sfera visuospatiale subisce un importante declino nel gruppo DLB rispetto ai controlli.¹⁰⁶ Smits e collaboratori hanno invece recentemente osservato che tutti i pazienti con demenza (AD, demenza vascolare, DLB e FTD) mostravano prestazioni ridotte rispetto ai controlli in tutti i domini cognitivi valutati al baseline (memoria, linguaggio, attenzione, funzioni esecutive e cognitivtà globale), eccetto per la sfera visuospatiale, intaccata solamente nei gruppi AD e DLB.¹⁰⁷

Breitve e collaboratori¹⁰⁸ hanno studiato l'associazione tra ansia e severità del declino cognitivo in pazienti AD e DLB, per una durata complessiva di 4 anni. Dai risultati non è emersa nessuna correlazione tra i sintomi ansiosi e la velocità del declino cognitivo, anzi: si è visto come i pazienti DLB con sindrome ansiosa peggiorassero dal punto di vista cognitivo più lentamente rispetto al gruppo AD. Un altro dato riportato è che il livello di ansia diminuiva nel tempo per la coorte DLB mentre aumentava nei casi AD: questo dato potrebbe essere parzialmente spiegato dalla terapia farmacologica usata per la gestione delle allucinazioni visive dei pazienti DLB.

L'apatia è uno dei sintomi neuropsichiatrici predominanti in diversi tipi di demenza, e nella DLB in particolare.¹⁰⁹ Alcuni studi riportano un declino cognitivo più rapido nei casi di DLB con apatia e un minor tempo di latenza prima di essere ricoverati in una casa di cura, sia rispetto ai pazienti DLB che non mostrano apatia, che rispetto ai soggetti AD. Nel complesso, la sintomatologia apatica sembrerebbe avere un maggior peso nella DLB rispetto ai casi AD. D'altro canto, la sopravvivenza media tra DLB con e senza sintomi apatici sembrerebbe invece essere la stessa.¹¹⁰

Lo studio condotto da Matar e collaboratori¹¹¹ si è focalizzato sull'evoluzione delle principali caratteristiche di DLB e PDD in un arco temporale di 6 mesi, rilevando dei cambiamenti peggiorativi in entrambi i gruppi nella sfera dei sintomi parkinsoniani, delle fluttuazioni cognitive e dei sintomi cognitivi. Il declino cognitivo valutato all'MMSE era misurabile nei 6 mesi di osservazione dello studio, ma in modo estremamente variabile da soggetto a soggetto, soprattutto paragonando i soggetti

DLB e PDD al gruppo AD. Il punteggio alla scala MoCA, invece, pur avendo un valore diagnostico rilevante, non era in grado di rilevare modifiche cognitive significative. Infine, anche i disturbi del sonno subivano un peggioramento in entrambi i gruppi.

La scala Quality of Life (*QoL*) è un importante strumento di valutazione nei pazienti con demenza, ed è condizionato particolarmente dai sintomi non-cognitivi degli stadi iniziali di DLB. Al baseline, la QoL nei pazienti DLB risulta spesso essere inferiore rispetto ai soggetti AD, ma tende a rimanere relativamente stabile durante l'evoluzione della malattia, al contrario di quanto osservato nei casi AD, dove si osserva invece un suo progressivo declino. Secondo alcuni studi, i sintomi depressivi e la compromissione funzionale sarebbero i fattori che inficiano maggiormente la QoL, mentre la severità della compromissione cognitiva non sembrerebbe avere un peso significativo.¹¹²

Capitolo 3 – Studi di Neuroimmagini

3.1 Neuroimmagini strutturali

3.1.1 Neuroimmagini strutturali nella DLB

I criteri McKeith revisionati del 2017 hanno introdotto due biomarcatori di imaging indicativi di DLB: il diminuito uptake di DAT a livello dei gangli della base, dimostrato tramite metodica SPECT o PET, e il ridotto uptake di ¹²³I-MIBG alla scintigrafia miocardica. La relativa preservazione del lobo temporo-mediale alla RMN e l'ipometabolismo occipitale alla FDG-PET fanno parte invece dei biomarcatori di supporto alla diagnosi.⁴ I criteri definiti come indicativi godono di maggiore specificità diagnostica rispetto ai biomarcatori di supporto. La presenza di un singolo biomarcatore indicativo in associazione con una manifestazione clinica core permette la diagnosi di DLB probabile.

La neuroradiologia strutturale, in particolare la risonanza magnetica nucleare, ricopre un ruolo fondamentale nelle patologie neurodegenerative: permette l'esclusione di cause di compromissione cognitiva reversibili mediante terapia medica, ed è complementare alla diagnosi clinica di demenza. Essendo una metodica a basso rischio, non invasiva e ripetibile nei vari centri, può rappresentare lo strumento ideale per il monitoraggio della progressione di malattia all'interno dei trials clinici randomizzati. Inoltre, risulta vantaggiosa rispetto all'uso di scale di valutazione cliniche, in quanto non è una metodica soggettiva, non risente dell'uso delle terapie farmacologiche sintomatiche, e non è soggetta all'effetto tetto e all'effetto pavimento come molte delle scale cliniche utilizzate.¹¹³

Gli studi che hanno utilizzato analisi morfometriche basate sui voxel (*voxel-based morphology, VBM*) riportano dati eterogenei riguardo ai quadri neuroradiologici riscontrabili nella DLB: il gruppo di Newcastle ha osservato una riduzione volumetrica della sostanza grigia dei lobi temporali laterali, del lobo frontale, dell'insula e del precuneo.¹¹⁸ Il gruppo della Mayo Clinic, invece, ha rilevato un'atrofia più marcata nel tronco encefalico, nella *substantia innominata*, nell'ipotalamo e nell'insula destra,¹¹⁴ mentre una metanalisi VBM ha evidenziato atrofia corticale a livello dell'insula bilateralmente e dei gangli della base.¹¹⁵

Lo studio di Blanc e collaboratori ha analizzato lo spessore corticale in pazienti DLB mediante l'utilizzo di FreeSurfer, una metodica che permette di valutare la distribuzione regionale dell'assottigliamento corticale, a differenza delle analisi volumetriche che spesso valutano in modo aspecifico riduzioni della sostanza bianca e grigia contemporaneamente.¹¹⁶ In tale studio gli autori hanno rilevato come i pazienti DLB fossero caratterizzati da un assottigliamento corticale a livello della giunzione temporo-parietale destra, dell'insula, del cingolato anteriore, della corteccia frontale superiore, di quella orbitofrontale e a livello occipitale laterale (**Figura 14**).

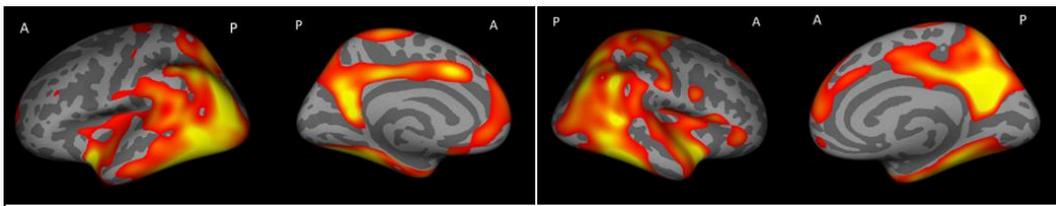


Figura 14. Quadro di assottigliamento corticale nel gruppo DLB rispetto ai controlli. Da sinistra a destra: proiezione laterale sinistra, sagittale mediana sinistra, laterale destra, sagittale mediana destra (A = anteriore, P = posteriore).¹¹⁶

Lo studio longitudinale di Mak e collaboratori¹¹⁷ ha evidenziato uno spessore corticale del lobo temporale sinistro preservato nel gruppo DLB, e non ha rilevato, durante un periodo di osservazione di 12 mesi, una significativa progressione dell'atrofia cerebrale nella DLB rispetto ai controlli.

Questi dati sono stati successivamente confermati da altri studi longitudinali, nonostante le metodiche di analisi utilizzate siano differenti.¹¹⁸⁻¹¹⁹ I risultati suggeriscono che il contributo diretto dell' α -sinucleina nel processo atrofico sia limitato, diversamente da quanto osservato per le placche di β -amiloide che mostrano invece una correlazione diretta con il grado di atrofia ippocampale.¹²⁰

L'analisi di correlazione tra imaging in RMN e i punteggi alle scale di valutazione motoria come l'UPDRS hanno invece rilevato un'associazione significativa tra l'assottigliamento progressivo della corteccia parietale superiore e il peggioramento delle funzioni motorie nel tempo in pazienti DLB.¹¹⁷

Lo stesso nesso è stato dimostrato da un recente studio VBM in pazienti PD, il quale ha osservato una marcata atrofia parietale superiore nei pazienti che presentavano il

blocco del cammino (*freezing of gait*) rispetto al gruppo di casi asintomatici per questa manifestazione clinica.¹²¹

Il coinvolgimento strutturale del lobo frontale valutato in RMN nel gruppo DLB è stato visto essere correlato ad un significativo peggioramento cognitivo alla scala MMSE, mentre l'assottigliamento della regione medio-rostrale del lobo frontale è stato associato alle funzioni di orientamento e linguaggio valutate tramite la scala CAMCOG (*Cambridge Cognition examination*).¹¹⁷ L'atrofia della regione prefrontale sembrerebbe invece essere maggiormente connessa a deficit attentivi.¹²² Questi studi suggeriscono che l'atrofia frontale analizzata in RMN abbia un potenziale come biomarcatore per la compromissione cognitiva dei soggetti DLB, lasciando spazio per studi futuri con coorti di dimensioni maggiori.

Sanchez-Castaneda e collaboratori hanno infine evidenziato una relazione tra le modifiche strutturali in RMN e il quadro di compromissione della sfera mnemonica: in particolare la riduzione del volume ippocampale sembrerebbe essere associata ad un peggioramento del richiamo libero (*free recall*) e del riconoscimento, suggerendo un deficit nella fase di codifica.¹²²

3.1.2 Neuroimmagini strutturali nelle pDLB

A differenza della DLB conclamata, non ci sono ancora criteri diagnostici di pDLB largamente accettati e validati, e per questo motivo molti degli studi di RMN strutturale sono stati effettuati su coorti MCI a rischio di sviluppare DLB, piuttosto che in campioni di pazienti con pDLB ben definita.

Nei capitoli precedenti sono state evidenziate le problematiche che rendono complessa la diagnosi differenziale delle principali demenze su base neurodegenerativa, soprattutto nelle fasi prodromiche di malattia (MCI-AD e MCI-LB). I limiti maggiori sono legati sia alle caratteristiche neuropatologiche che alle manifestazioni cliniche in comune, che esordiscono in modo molto sfumato e spesso non vengono riconosciute né riportate dal paziente o dal caregiver.¹¹³ Nasce quindi la necessità di sviluppare metodiche complementari alla diagnosi precoce di pDLB e che permettano con buona accuratezza la distinzione tra MCI-AD e MCI-PD.

L'interpretazione degli studi di neuroimmagini strutturali nella pDLB è ulteriormente complicata dal fatto che gli studi longitudinali che seguono nel tempo i pazienti con MCI per determinare se convertono effettivamente a DLB sono limitati.¹²³

Inoltre, sono carenti anche gli studi riguardo le correlazioni tra le manifestazioni cliniche, le scale di valutazione e i vari quadri di atrofia cerebrale: ad esempio, Blanc e collaboratori hanno osservato una relazione significativa tra la presenza di allucinazioni visive e la perdita neuronale del cuneo sinistro, ma non hanno trovato alcuna relazione tra atrofia e fluttuazioni cognitive o parkinsonismo.¹¹⁶⁻¹²⁴

In un recente studio VBM¹²⁴ sono stati evidenziati quadri distinti di atrofia cerebrale in pazienti MCI-AD e pazienti MCI-LB rispetto ai controlli: il primo gruppo sembrerebbe essere caratterizzato da un marcato coinvolgimento dell'ippocampo e delle strutture temporali, parietali e frontali, mentre la coorte MCI-LB sembrerebbe essere contraddistinta da atrofia a livello insulare e del cingolato anteriore bilateralmente (**Figura 15**). Paragonando la distribuzione del danno atrofico tra le due coorti di pazienti è stato osservato come il gruppo MCI-AD mostrasse un maggior coinvolgimento della zona parietale superiore sinistra (**Figura 15**), mentre non sono state rilevate differenze significative in termini di volume ippocampale. È probabile che longitudinalmente il gruppo MCI-AD vada incontro ad una perdita neuronale maggiore rispetto a MCI-LB.¹¹⁷ Inoltre, è stata osservata un'associazione tra perdita neuronale a livello del cuneo sinistro, facente parte dell'area visiva secondaria (Brodmann 18), implicata nel riconoscimento ed estrazione delle caratteristiche degli oggetti (forma, colore, movimento), e le allucinazioni visive.¹²⁴⁻¹²⁵

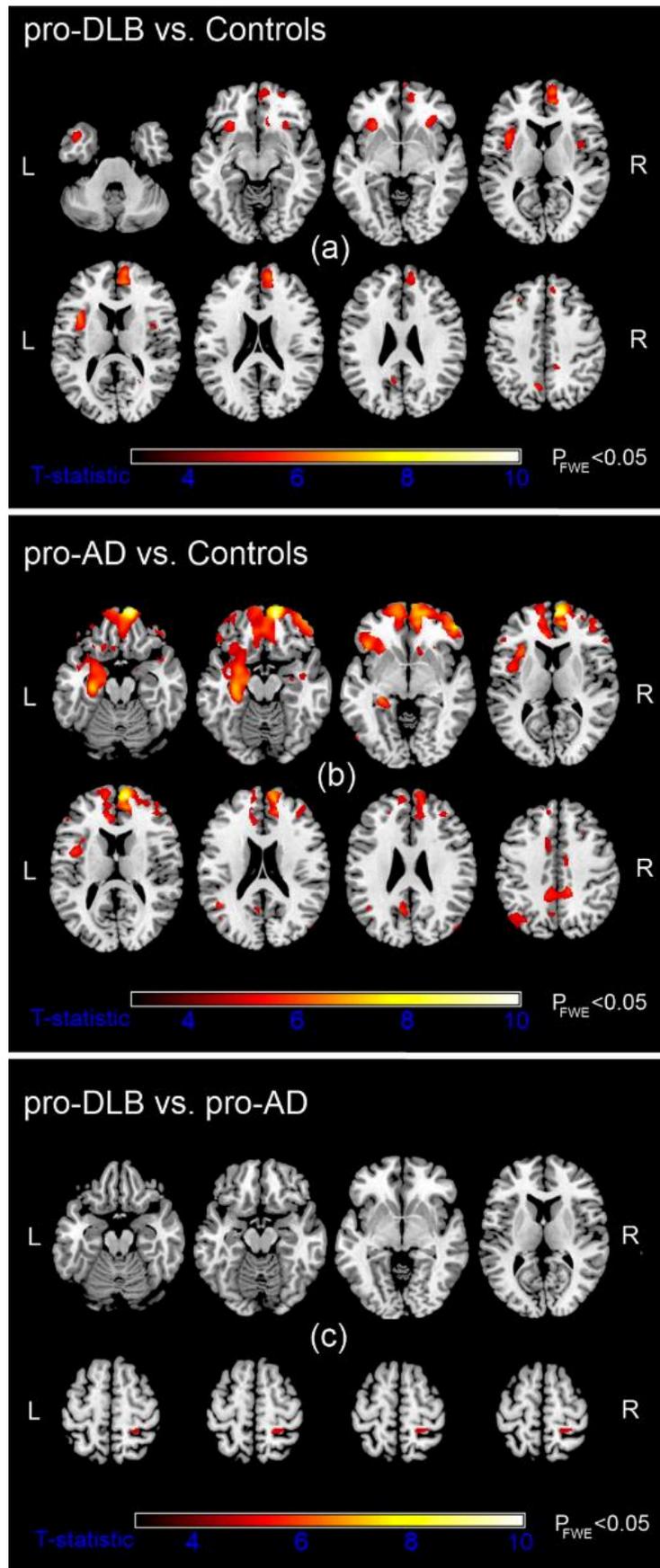


Figura 15. Perdita di sostanza grigia nel gruppo pDLB (a) e MCI-AD (b) rispetto ai controlli, e nel gruppo MCI-AD rispetto a pDLB (c).¹²⁴

Gli stessi risultati sono stati ottenuti dal medesimo gruppo di ricerca usando la metodica FreeSurfer, che ha evidenziato un assottigliamento della regione insulare anteriore destra nel gruppo MCI-LB rispetto al gruppo MCI-AD, che era invece caratterizzato da atrofia del lobo parietale bilateralmente e del giro paraippocampale sinistro.¹¹⁶ I risultati suggeriscono come l'atrofia dell'insula anteriore rappresenti un cambiamento strutturale precoce nei casi MCI-LB ma non nei casi MCI-AD; è stato infine osservato come questa differenza si renda però via via meno evidente con il progredire della malattia.

L'insula sembrerebbe quindi essere una regione cardine coinvolta già negli stadi prodromici di DLB:¹⁴⁵ tale regione è deputata all'integrazione somatosensoriale, autonoma e cognitivo-affettiva, con lo scopo di guidare il comportamento, risultando consistentemente attivata soprattutto nella sua porzione anteriore durante lo svolgimento di attività che richiedono un grosso coinvolgimento cognitivo.¹²⁶ La perdita neuronale a questo livello è dunque in linea con i sintomi neurovegetativi tipici dello stadio di pDLB: costipazione, ipotensione ortostatica e ipersalivazione.⁷⁷ Queste evidenze sono corroborate da studi di neurostimolazione dell'insula anteriore, che evoca la sintomatologia tipica della pDLB, con manifestazioni quali il tremore, le allucinazioni e i sintomi neurovegetativi.¹²⁷

Allo stesso modo, la stimolazione della regione a cavallo tra l'insula anteriore e il claustrum evoca una compromissione dello stato di coscienza e fluttuazioni cognitive, manifestandosi con fenomeni quali lo staring, la non responsività, il rallentamento ideomotorio e la confusione.¹²⁸ Il claustrum è infatti una zona che va incontro ad atrofia nell'emisfero di destra nei pazienti con MCI-LB, e partecipa alle funzioni di elaborazione visiva grazie alle connessioni con la corteccia occipitale, suggerendo un ruolo di quest'area nella patogenesi della sintomatologia visiva.¹²⁹

Lo studio di Roquet e collaboratori ha evidenziato una riduzione volumetrica a livello del ponte nel gruppo MCI-LB rispetto ai controlli: questa regione è la zona di passaggio tra cervelletto e corteccia cerebrale, e un suo coinvolgimento potrebbe spiegare alcune delle manifestazioni cliniche, come il parkinsonismo, la RBD, le disautonomie e le fluttuazioni cognitive.¹¹⁻¹⁴⁵

In un recente studio, la preservazione del volume ippocampale in soggetti MCI è stata associata ad un maggior rischio di sviluppare DLB piuttosto che AD: nei due anni di osservazione, l'85% dei soggetti con volume ippocampale preservato era progredito a DLB, mentre il 61% dei casi con atrofia ippocampale aveva sviluppato AD.¹³⁰ Inoltre, lo stesso studio non ha evidenziato alterazioni sottocorticali: la mancanza di atrofia a livello dei gangli della base è in linea con gli studi che suggeriscono come le manifestazioni parkinsoniane esordiscano solo in una minoranza dei casi MCI-LB.¹²

Lo stadio di pDLB è caratterizzato da modifiche strutturali molto sfumate, che spesso non sono rilevabili con le tecniche volumetriche convenzionali. A questo proposito, sono promettenti gli studi di analisi RMN quantitativi: il gruppo di Chabran e colleghi ha condotto una ricerca multiparametrica, combinando la tecnica VBQ (*voxel-based quantification*) in sequenze DTI (*diffusion tensor imaging*) e le mappe R2*.¹³¹ L'analisi multivariata ha identificato tre quadri regionali di cambiamenti microstrutturali nei casi pDLB rispetto ai soggetti di controllo: anteriore, anteromediale e posteriore. Questi tre quadri potrebbero riflettere i distinti stadi neuropatologici nelle diverse aree affette. Inoltre, lo studio ha evidenziato un'associazione significativa tra le alterazioni talamiche in R2* e la severità delle fluttuazioni cognitive del gruppo pDLB.

In particolare, il gruppo pDLB è caratterizzato da una riduzione significativa dell'anisotropia frazionaria in varie regioni di sostanza bianca, incluso il fascicolo longitudinale inferiore.¹³¹ Questo risultato è in accordo con studi precedenti che riportano alterazioni di tale tratto comuni sia allo stadio conclamato di demenza che alle fasi prodromiche.¹³² Inoltre, lo studio ha trovato un aumento dei valori di diffusione media, radiale e assiale (MD, RD e AxD) in diverse aree, coinvolgendo prevalentemente la sostanza grigia delle zone frontali superiori e medie bilateralmente, e la corteccia cingolata anteriore destra.

L'aumentata diffusione è comunemente associata al deterioramento delle barriere microstrutturali (come le membrane cellulari, gli organelli intracellulari e la mielina) e all'aumento dello spazio extracellulare.¹³³ Nella AD, queste alterazioni sono state correlate alla perdita neuronale, mentre nella DLB e soprattutto nella pDLB, tipicamente caratterizzate da un grado di atrofia più lieve rispetto ad AD, queste alterazioni potrebbero riflettere una riduzione della densità sinaptica, oppure

cambiamenti neurodegenerativi a livello assonale e mielinico, piuttosto che la perdita neuronale vera e propria. Le regioni di alterata diffusione riflettono i cambiamenti di connettività funzionale precoci a livello dei networks fronto-parietali.¹³⁴

Botzung e collaboratori hanno studiato l'associazione tra i punteggi alle scale cognitive (*Trail Making Test A, TMTA; Digit Symbol Substitution Test, DSST*) e il grado di atrofia cerebrale analizzato con tecnica VBM, nel gruppo pDLB.¹³⁵ I risultati hanno confermato il profilo cognitivo DLB, con coinvolgimento delle funzioni attentive e di processazione, e hanno dimostrato il coinvolgimento dei gangli della base, lo striato (in particolare il nucleo caudato sinistro, area coinvolta nel circuito dell'attenzione) e il nucleo subtalamico in relazione al TMTA, il talamo sinistro sia per il TMTA che per il DSST, il giro frontale inferiore destro e il cervelletto sinistro per il DSST (**Figura 16 e Figura 17**).

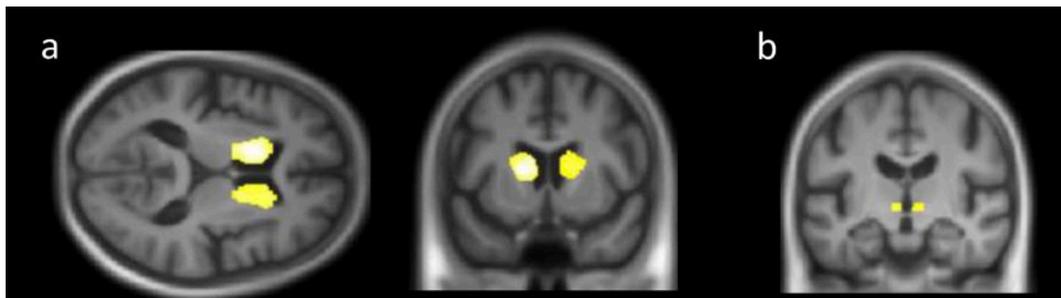


Figura 16. Aree anatomiche correlate negativamente con il Trail Making Test A (TMTA) nei casi pDLB: nucleo caudato (A) e nucleo subtalamico (B).¹³⁵

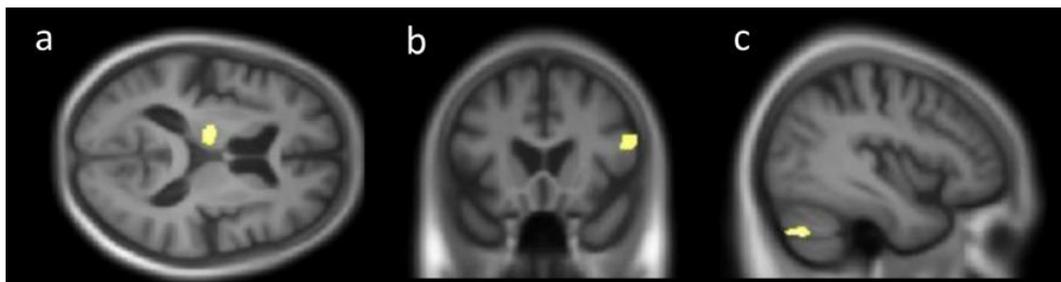


Figura 17. Aree anatomiche correlate positivamente con il Digit Symbol Substitution Test (DSST) nei casi pDLB: talamo sinistro (A), giro frontale inferiore destro (B), cervelletto sinistro (C).¹³⁵

Le mappe di suscettibilità quantitativa (*quantitative susceptibility mapping, QSM*) derivate da immagini RMN a 3T permettono la misurazione della deposizione di ferro, tipicamente associata al processo neurodegenerativo della DLB a livello della sostanza nera. Il gruppo di Chen ha osservato una maggiore suscettibilità della sostanza nera nei casi pDLB rispetto ai controlli e a MCI-LB.¹³⁶ L'andamento della suscettibilità in RMN aumentava progressivamente dai controlli, ai casi iRBD, MCI-LB, fino a pDLB.

Nello studio, la severità dei sintomi parkinsoniani non era associata ai valori QSM della sostanza nera.

3.1.3 Neuroimmagini strutturali nelle patologie “competitor”

È noto come la RMN strutturale sia una metodica utile per l’analisi e il confronto delle modifiche regionali tra i principali tipi di demenza (AD, DLB e PDD) e i soggetti di controllo. L’analisi automatica dello spessore corticale globale alla RMN strutturale gode di un’alta precisione e sensibilità per quanto riguarda la rilevazione delle modifiche morfologiche risultanti dai processi neuropatologici. Per questo motivo viene usata sempre di più negli studi di neuroimmagini come un marcatore per la differenziazione di DLB e PDD dai controlli sani. Inoltre, uno studio di classificazione multivariato sullo spessore corticale ha dimostrato una sensibilità dell’82% e una specificità dell’85% per la distinzione tra DLB e AD.¹³⁷

Diversi studi longitudinali e trasversali hanno dimostrato come la DLB sia globalmente caratterizzata da una minore atrofia cerebrale rispetto ad AD: il dato più consistente riguarda il risparmio della zona temporo-mediale nel gruppo DLB.¹³⁸

L’atrofia della corteccia entorinale e dell’ippocampo valutate tramite tecniche VBM sono state descritte nelle fasi prodromiche di AD.¹³⁹⁻¹⁴⁰ In particolare, la riduzione volumetrica ippocampale si è dimostrata essere un buon predittore di declino cognitivo e di conversione a demenza.¹⁴³

Le alterazioni strutturali in RMN dei pazienti con MCI-AD descritte in letteratura sembrerebbero esordire a livello dei lobi temporali mediali,¹⁴¹ con successiva estensione ai lobi parietali ed infine a quelli frontali.¹⁴²⁻¹⁴³⁻¹⁴⁴ Questi dati sono confermati dallo studio di Blanc e collaboratori, i quali hanno osservato un quadro atrofico di queste stesse strutture nel gruppo MCI-AD. Inoltre, il medesimo studio ha evidenziato un coinvolgimento significativo del precuneo, implicato nei deficit di memoria episodica tipici dei pazienti AD.¹²⁴

Lo studio VBM di Roquet e collaboratori¹⁴⁵ ha evidenziato una maggiore perdita neuronale a livello del giro temporale mediale sinistro nel gruppo MCI-AD, che poi si estendeva successivamente ad altre aree cerebrali, tra le quali l’insula. Il gruppo MCI-

LB, invece, mostrava un'atrofia iniziale a livello dell'insula, ma non sviluppava atrofia temporo-mediale. In contrasto con queste osservazioni, lo studio di Watson e collaboratori non ha osservato significative differenze volumetriche a livello delle regioni temporo-mediali tra i gruppi AD e DLB.¹⁴⁶

Lo stadio di demenza della AD classica ad esordio tardivo è associato a marcata atrofia ippocampale e coinvolgimento delle strutture temporali e parietali, con progressiva dilatazione ventricolare. Queste anomalie strutturali sembrerebbero riflettere la deposizione neuronale della proteina tau. La progressione del processo neurodegenerativo può essere misurata tramite la valutazione del quadro atrofico ippocampale e globale, osservando il tasso di dilatazione ventricolare. La valutazione dell'atrofia a carico della corteccia entorinale e del lobo temporale hanno il potenziale per diventare marcatori di malattia, ma servono ulteriori studi.¹¹³

Dai risultati della ricerca sull'assottigliamento corticale di Blanc e collaboratori¹¹⁶ si evince che i pazienti AD sono caratterizzati da una perdita neuronale dei lobi parietali e temporali, nonché da un coinvolgimento dei lobi frontali e occipitali. Se paragonati ai casi DLB, la corteccia entorinale risulta essere maggiormente compromessa nei casi AD, in accordo con lo studio di Watson e collaboratori.¹⁴⁷ Anche la ricerca di Whitwell e collaboratori è in linea con questi dati, in quanto ha osservato un maggiore risparmio delle regioni temporali mediali del gruppo DLB rispetto ad AD.¹¹⁴

Ulteriori studi hanno poi dimostrato un quadro AD tipico di assottigliamento corticale della zona paraippocampale, del cingolato subgenuale e del polo temporale, mentre il gruppo DLB è maggiormente caratterizzato da atrofia del cingolato medio e posteriore, della zona temporo-occipitale superiore, e delle regioni orbitofrontali.¹³⁷

Le aree di iperintensità della sostanza bianca (*white matter hyperintensities, WMHs*) delle zone periventricolare e sottocorticale rilevate mediante la valutazione di sequenze pesate in T2 o FLAIR sono un marcatore di patologia dei piccoli vasi dell'anziano. Spesso sono attribuite alla perdita mielinica, assonale, e alla gliosi cerebrale, ma possono riflettere anche l'angiopatia amiloide. Nell'ultimo decennio sono state sviluppate scale visive e analisi volumetriche per la quantificazione delle WMH.¹⁴⁸ Nonostante il ruolo di questa analisi nell'ambito delle demenze sia ancora da chiarire, diversi studi hanno evidenziato una correlazione tra WMH e

compromissione cognitiva. Uno studio longitudinale sull'analisi WMH nei gruppi AD, DLB e PDD ha evidenziato un maggiore carico di WMH al momento della prima valutazione nel gruppo AD, ma non ha trovato alcuna differenza nel tasso di progressione tra i diversi gruppi.¹⁴⁹

In contrasto, la PD non sembrerebbe essere associata ad un chiaro quadro neurodegenerativo in RMN. Secondo alcune evidenze, il tasso di atrofia cerebrale nella PD è aumentato nei casi che presentano MCI o demenza, ma il dato neuroradiologico non correla con la severità clinica e mancano ulteriori studi di conferma.¹¹⁸

Nonostante DLB e PDD presentino spesso un quadro neuropsicologico simile, la perdita di sostanza grigia è più marcata nella DLB rispetto a PDD, in linea con i risultati di imaging funzionale PET e gli studi patologici che evidenziano un maggiore carico di β -amiloide nei casi DLB rispetto a PD.¹⁴⁸

Nei pazienti PD è stata evidenziata una correlazione tra atrofia parietale superiore e instabilità posturale.¹²¹ Inoltre, nei pazienti maggiormente anziani, la compromissione dell'equilibrio e del supporto posturale sono stati associati alla presenza di iperintensità della sostanza bianca a livello del lobo parietale.¹⁵⁰ Questi dati confermano il ruolo del lobo parietale come regione di integrazione sensori-motoria. La diminuzione volumetrica nelle aree associative come il precuneo sinistro e l'area frontale inferiore, invece, sembrerebbe essere associata alle allucinazioni visive presenti nel gruppo DLB, ma non nei pazienti PDD.¹⁵¹

Il gruppo di Lee e collaboratori ha analizzato le variazioni di sostanza bianca e grigia nei gruppi DLB e PDD mediante VBM, evidenziando una maggiore perdita neuronale occipito-parietale nel gruppo DLB (**Figura 18**). Ciononostante, i due gruppi non presentavano differenze significative in termini di entità del declino cognitivo.¹⁵² Probabilmente, i diversi quadri radiologici riflettono il diverso substrato neuropatologico. Inoltre, il grado di atrofia di sostanza bianca e grigia nel gruppo DLB era simile, mentre nel gruppo PDD la perdita di sostanza grigia era predominante. Lo studio di Beyer e collaboratori è in linea con queste evidenze, con la differenza che il quadro atrofico osservato nel loro studio era maggiormente esteso, coinvolgendo le aree temporali, parietali e occipitali.¹⁵³

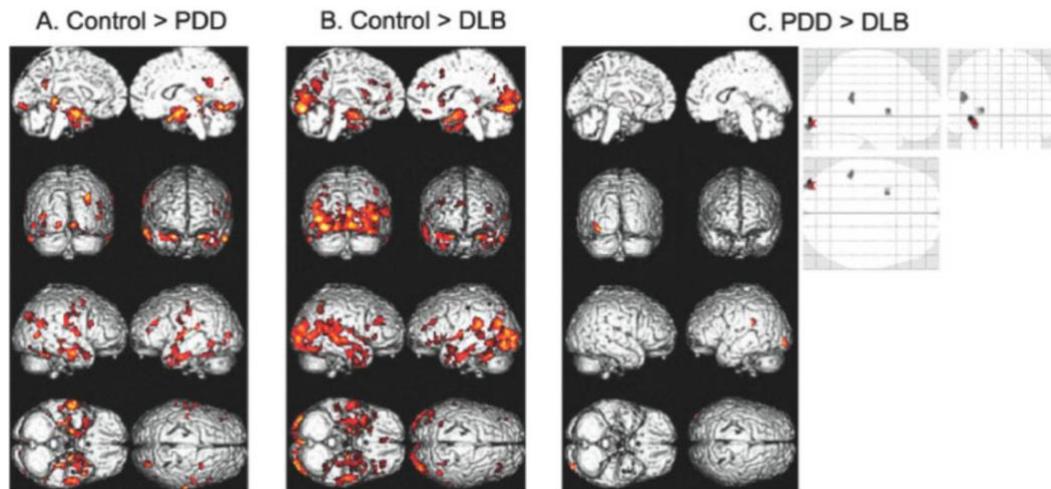


Figura 18. Aree di diminuzione della sostanza grigia nel gruppo PDD (A) e DLB (B) rispetto ai controlli, e di DLB rispetto a PDD (C).¹⁵²

Infine, Sanchez-Castaneda e collaboratori hanno investigato le possibili correlazioni tra le alterazioni strutturali analizzate tramite tecnica VBM e i profili neuropsicologici di pazienti clinicamente diagnosticati con DLB e PDD. Dai risultati è emerso un minor coinvolgimento strutturale nel gruppo PDD, mentre il gruppo DLB era caratterizzato da perdita di sostanza grigia nel giro frontale superiore, nell'area premotoria e nella regione inferiore del lobo frontale destro (**Figura 19**). Inoltre, nel gruppo DLB, il volume del cingolato anteriore e della corteccia prefrontale risultavano essere associati al punteggio alla scala CPT (*Continuous Performance Test*), mentre il volume ippocampale destro e dell'amigdala erano maggiormente correlati al Visual Memory Test.¹²²

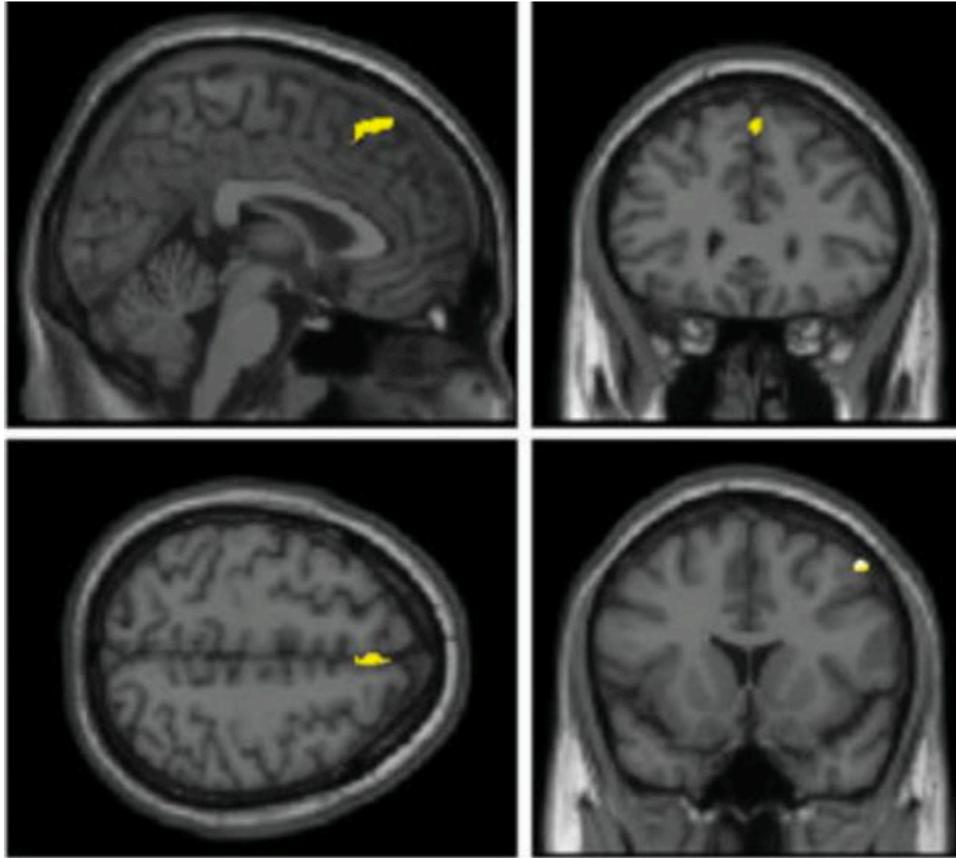


Figura 19. Localizzazioni stereotassiche delle zone significative di perdita di sostanza grigia nel gruppo DLB rispetto a PD: lobo frontale superiore destro e area premotoria destra.¹²²

Capitolo 4 – Il ruolo delle neuroimmagini strutturali nella demenza a corpi di Lewy: dalle fasi prodromiche agli stadi sintomatici

4.1 Obiettivi

La demenza a corpi di Lewy rientra nello spettro delle α -sinucleinopatie ed è una causa frequente di deterioramento cognitivo nell'anziano.¹ Come è stato illustrato nei capitoli precedenti di questa tesi, spesso la diagnosi in fase precoce e la distinzione da altre patologie neurodegenerative sono ostacolate dalla sovrapposizione clinica tra i fenotipi di DLB e lo spettro sintomatologico di altre cause di deterioramento cognitivo (AD, PDD).

I criteri diagnostici attualmente in uso, proposti dal Consorzio Internazionale DLB,⁴ si avvalgono di diversi criteri clinici e biomarcatori strumentali. Ciononostante, la DLB rimane una patologia ampiamente sottodiagnosticata: studi autoptici hanno dimostrato che dal 33% al 50% di pazienti con diagnosi clinica di AD presentavano patologia a corpi di Lewy all'analisi post-mortem.¹⁵⁴⁻¹⁵⁵

Recentemente, alcuni autori hanno riportato come lo studio multivariato delle neuroimmagini strutturali possa rappresentare un biomarcatore accurato e precoce di malattia,¹⁵⁶ evidenziando in analisi preliminari come la RM cerebrale sia uno strumento utile nella distinzione dei pazienti DLB dai casi AD e dai soggetti di controllo. Queste evidenze sono in linea con studi che hanno precedentemente dimostrato un pattern neuroradiologico tipico di DLB, caratterizzato da atrofia del tronco encefalico e dell'ipotalamo, mentre la corteccia temporo-parietale e l'ippocampo vengono relativamente preservati dal processo neurodegenerativo.¹¹⁴

Le presentazioni "pure" di DLB, senza co-patologia associata (es. AD, PD), sono caratterizzate dal relativo risparmio di diverse regioni cerebrali alle scansioni di RM, soprattutto delle regioni temporo-mediali.⁴ D'altro canto, le presentazioni di DLB miste, vale a dire con la coesistenza di sinucleinopatia e patologia amiloide simil-AD, spesso portano a variazioni di questo modello neuroradiologico: i soggetti DLB/AD sono caratterizzati da maggiore atrofia a livello della corteccia temporo-parietale,

dell'ippocampo e dell'amigdala, associato ad espansione ventricolare, avvicinandosi al quadro neuroradiologico tipico di AD.¹¹⁹ Inoltre, è stata dimostrata una relazione tra i tassi di atrofia cerebrale e gli stadi degli aggregati neurofibrillari di Braak, il grado di declino cognitivo, e la progressione dei sintomi motori.¹¹⁹

Dato il notevole carico socioeconomico e assistenziale che comporta la DLB, e che coinvolge in maniera estesa i pazienti, le relative famiglie e i caregivers, la diagnosi precoce di DLB e l'indirizzamento di questi pazienti verso un percorso di cura specifico risulta di primaria importanza nella gestione dei soggetti affetti da questa patologia.

Inoltre, la caratterizzazione e il rilevamento precoce di pDLB avrebbero effetti immediati sulla diagnosi e sulla terapia: è importante evitare l'uso di farmaci bloccanti i recettori dopaminergici D2 (es. aloperidolo), evitare il decadimento delle funzioni di vigilanza e attenzione con l'uso di sedativi (es. benzodiazepine), evitare l'uso di SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*) in pazienti con RBD grave, iniziare precocemente il trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi e valutare il trattamento con L-DOPA.

Gli obiettivi di questo studio erano dunque:

1. Verificare l'accuratezza dei correnti modelli di neuroimmagini della DLB e delle sue patologie competitor (PD e MCI-AD).
2. Valutare la sensibilità per la patologia di tali modelli nelle fasi prodromiche di malattia (RBD).
3. Esplorare il potenziale della RM nella diagnosi differenziale delle patologie oggetto di studio.

Le analisi sono state effettuate mediante il software FreeSurfer al fine di confrontare i quadri di atrofia corticale tra: a) pazienti DLB, PD, MCI-AD e RBD e soggetti di controllo, e b) tra singole classi di pazienti.

4.2 Metodi

4.2.1 Partecipanti

La raccolta delle immagini di RM encefalo dei partecipanti a questo studio si è svolta presso l'Unità Operativa di Neuroradiologia dell'Ospedale San Martino di Genova nel periodo compreso tra novembre 2021 e aprile 2022.

Nello studio sono stati inclusi solo pazienti diagnosticati in accordo con i correnti criteri diagnostici, ovvero:

- Casi con diagnosi clinicamente probabile di DLB secondo i criteri revisionati McKeith,⁴ che si avvalgono di criteri clinici core e di supporto, e di biomarcatori indicativi e di supporto;
- Casi di MCI-AD diagnosticati secondo i criteri NIA-AA (*National Institute of Aging and the Alzheimer's Association*),⁴² avvalendosi di criteri clinici core e biomarcatori di imaging e di analisi del liquido cefalorachidiano;
- Casi di RBD diagnosticati secondo i criteri ICSD-III (*International Classification of Sleep Disorders, third edition*);⁸¹
- Casi di PD diagnosticati secondo i criteri MDS-UPDRS,⁶⁵ che si basano sulla presenza di parkinsonismo (bradicinesia associato a tremore a riposo o rigidità), sull'esclusione di altre cause, sui sintomi di allarme (*red flags*) e sui criteri di supporto;

I criteri di inclusione aggiuntivi comprendevano:

- Caratterizzazione clinica comprensiva della data di esordio dei sintomi, della tipologia dei sintomi, dell'età all'esordio e la data della diagnosi;
- Esame di RM encefalo con sequenze 3D pesate in T1;
- Valutazione clinica e neuropsicologica completa.

Un aggiuntivo campione di controlli sani abbinati per caratteristiche demografiche è stato incluso secondo i seguenti criteri:

- Assenza di qualsiasi disturbo psichiatrico e/o neurologico, accertato mediante colloquio clinico e valutazione neurologica;

- Assenza di eventi cerebrovascolari in anamnesi;
- Esame di RM con sequenze 3D pesate in T1
- Assenza di infarti territoriali e/o significative lesioni dovute a ischemia cronica dei piccoli vasi.

4.2.2 Acquisizione ed analisi dei dati clinici e di RM

Tutti i soggetti inclusi nello studio erano stati sottoposti ad una RM encefalo di routine su un magnete a 3 T (Siemens PRISMA), comprendente le seguenti sequenze:

- T1 MPRAGE 3D (tempo di acquisizione di 5 minuti 30 secondi);
- T2 FLAIR 3D (tempo di acquisizione 6 minuti);
- DWI con acquisizione multishell (tempo di acquisizione 9 minuti);
- QSM (tempo di acquisizione 8 minuti).

Ai fini di questa tesi, sono state analizzate le scansioni T1 MPRAGE, sulle quali sono state effettuate la ricostruzione e la stima dello spessore corticale, mediante il software di analisi FreeSurfer, versione 6.0.¹⁵⁷⁻¹⁵⁸

La **Figura 20** mostra le varie fasi di processazione a partire dall'immagine originale (20.A): dopo la registrazione sull'atlante stereotassico e la normalizzazione dell'intensità, il processo prevede la rimozione delle strutture extra-cerebrali, del cervelletto e del tronco encefalico (fase di *skull stripping*, 20.B), utilizzando un metodo ibrido che combina algoritmi *watershed* e modelli di superficie deformabile. Successivamente, l'analisi prevede la segmentazione delle immagini in sostanza grigia, sostanza bianca, e liquido cefalorachidiano, e la separazione dei due emisferi e delle strutture sottocorticali dalle aree corticali. Si procede poi con il tassellamento del confine tra sostanza bianca e grigia e con la deformazione della superficie secondo i gradienti di intensità per posizionare in modo ottimale il confine tra sostanza bianca e grigia, e tra quest'ultima e il liquido cefalorachidiano, ottenendo quindi la superficie della sostanza bianca e la superficie piaie (20.C).¹⁵⁷

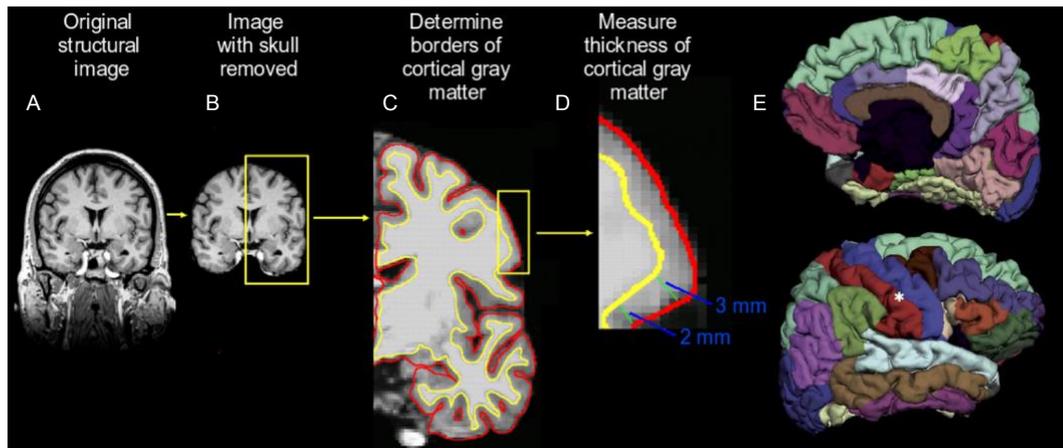


Figura 20. Procedura di analisi dei dati di RM tramite FreeSurfer: dall'immagine strutturale iniziale vengono rimosse le strutture extra-corticali, vengono definiti i limiti della sostanza grigia e sostanza bianca, per poi procedere con il calcolo dei valori medi dello spessore corticale e la parcellazione in aree anatomiche secondo atlante Desikan.¹⁵⁸

I risultati dell'analisi sono quindi stati ispezionati visivamente e, successivamente, sono stati eseguiti il gonfiamento della superficie e la registrazione su un atlante sferico.¹⁵⁷ Lo spessore corticale è stato quindi calcolato come la minor distanza media tra il confine della sostanza bianca e la superficie piaie (20.D). Infine, per valutare lo spessore corticale in regioni d'interesse (regions of interest, "ROIs") corticali, è stata utilizzata la parcellizzazione secondo l'atlante Desikan-Killy implementato in Freesurfer (20.E).

4.2.3 Analisi statistiche

I dati sono stati analizzati tramite il software di analisi CRAN R, versione 3.4.1. La normalità della distribuzione dei valori è stata verificata mediante il test di *Shapiro-Wilk*.

Il confronto delle variabili demografiche tra i vari gruppi di pazienti e i soggetti di controllo e tra le classi di pazienti è stato effettuato mediante analisi della varianza (ANOVA) con correzione Bonferroni per confronti multipli (per le variabili numeriche) e mediante test del chi quadrato (per le variabili categoriali).

I risultati di queste analisi sono stati considerati statisticamente significativi quando inferiori ad un valore p di 0.05 ($p < 0.05$).

Tramite modelli lineari generalizzati implementati in FreeSurfer, è stata effettuata un'analisi *vertex-by-vertex* per valutare le differenze di spessore corticale tra i vari

gruppi di pazienti e i controlli e per evidenziare eventuali quadri atrofici specifici per la differenziazione tra pDLB, DLB, MCI-AD e PD.

Infine, i risultati delle analisi di RM sono stati corretti tramite confronti multipli usando il metodo *Monte Carlo* implementato in FreeSurfer.

4.3 Risultati

4.3.1 Caratteristiche demografiche e cliniche

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti e dei controlli sono riassunte nella **Tabella 4**. Il campione totale (N=74) era così composto: 20 pazienti PD, di cui 11 maschi e 9 femmine, con età media di 67.65 ± 6.36 anni; 16 pazienti MCI-AD di cui 8 maschi e 8 femmine, con età media 76.44 ± 6.36 ; 7 pazienti DLB, di cui 4 maschi e 3 femmine, con età media 78.14 ± 8.55 ; 7 pazienti RBD, di cui 5 maschi e 2 femmine, con età media era di 74.86 ± 5.49 .

Infine, tra i controlli (N=24), di cui 17 femmine e 7 maschi, l'età media era di 72.04 ± 7.17 . I pazienti e i controlli erano abbinati per età e genere, mentre tra i gruppi di pazienti sono state osservate differenze significative nei gruppi MCI-AD e DLB che mostravano un'età media superiore rispetto al gruppo PD.

	Controlli (N=24)	MCI-AD (N=16)	DLB (N=7)	PD (N=20)	RBD (N=7)
Età [anni]	72.04 ± 7.17	76.44 ± 6.36^c	78.14 ± 8.55^c	67.65 ± 6.36	74.86 ± 5.49
Genere [m/f]	7/17	8/8	4/3	11/9	5/2

Tabella 4. Dati demografici dei controlli, MCI-AD, DLB, PD e RBD. ^cp < 0.05 rispetto a PD.

4.3.2 Risultati di RM

Quadri di atrofia corticale nei gruppi di pazienti rispetto ai soggetti di controllo

In **Figura 21** sono riportate le mappe RMN tridimensionali raffiguranti le aree atrofiche del gruppo DLB rispetto ai controlli sani. Il quadro atrofico evidenziato comprendeva le seguenti aree anatomiche dell'emisfero sinistro (21.A; 21.B): giro superiore temporale; giro postcentrale; giro superiore frontale; giro sopramarginale; giro temporale mediale; giro cingolato posteriore; giro medio-frontale caudale; insula; giro parietale inferiore; giro fusiforme; precuneo; giro frontomediale rostrale; istmo del giro del cingolo; giro precentrale; giro parietale superiore; solco temporale superiore; giro temporale inferiore; giro occipitale laterale; giro orbitofrontale.

Le aree coinvolte dell'emisfero destro riguardavano le zone (21.C; 21.D): precuneo; giro frontale superiore; giro precentrale; insula; giro parietale inferiore; giro temporale mediale; giro superiore temporale; giro sopramarginale; giro parietale superiore; giro occipitale laterale; giro postcentrale; giro fusiforme; giro temporale inferiore; lobo temporale; parte opercolare della circonvoluzione frontale inferiore; istmo del giro del cingolo; giro entorinale; giro paracentrale; giro frontomediale caudale.

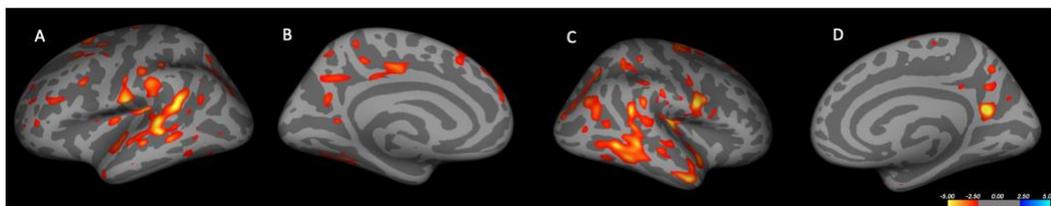


Figura 21. Mappe RM ricostruite tridimensionalmente che mostrano le regioni di significativa atrofia corticale negli emisferi di sinistra (A: faccia laterale; B: faccia mediale) e di destra (C: faccia laterale; D: faccia mediale) nei pazienti DLB rispetto ai controlli.

La correzione delle mappe raffiguranti il gruppo DLB rispetto ai controlli è stata effettuata mediante metodica Monte Carlo ed è rappresentata in **Figura 22**. Le aree significativamente atrofiche ($p < 0.05$) sopravvissute alla correzione, relative all'emisfero sinistro, erano (22.A; 22.B): giro temporale superiore e giro frontomediale caudale. Le aree relative all'emisfero destro erano le seguenti (22.C; 22.D): giro postcentrale; area parietale inferiore; precuneo; giro precentrale.

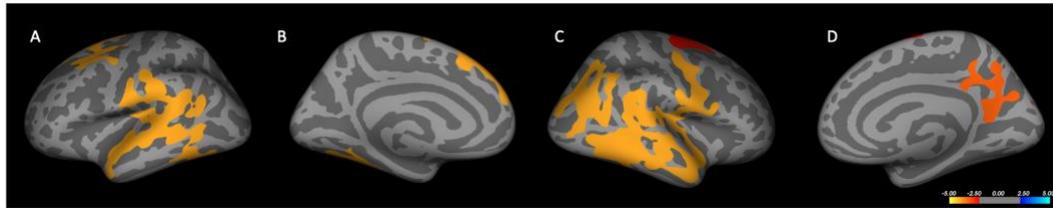


Figura 22. Risultato della correzione delle immagini di RMN tramite metodica Monte Carlo negli emisferi di sinistra (A: faccia laterale; B: faccia mediale) e di destra (C: faccia laterale; D: faccia mediale) dei pazienti DLB rispetto ai controlli.

Rispetto ai controlli, il gruppo RBD mostrava un quadro atrofico delle seguenti aree anatomiche dell'emisfero sinistro (**Figura 23**, A e B): giro cingolato posteriore; giro precentrale; insula; istmo del giro del cingolo; giro temporale superiore; giro postcentrale.

Le aree coinvolte nell'emisfero destro erano invece le seguenti (23.C; 23.D): istmo del giro del cingolo; giro temporale superiore; polo temporale; insula; giro fusiforme; giro postcentrale; giro parietale inferiore.

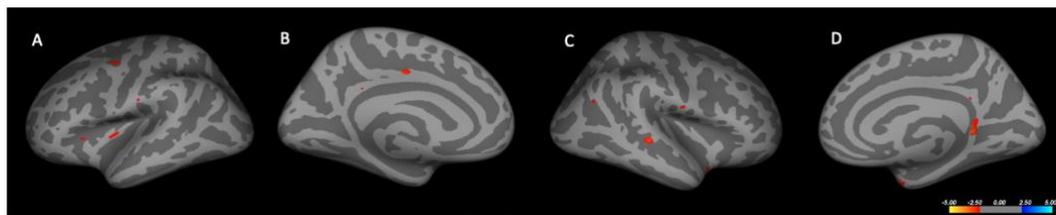


Figura 23. Mappe RM ricostruite tridimensionalmente che mostrano le regioni di significativa atrofia corticale negli emisferi di sinistra (A: faccia laterale; B: faccia mediale) e di destra (C: faccia laterale; D: faccia mediale) nei pazienti RBD rispetto ai controlli.

Per il gruppo RBD, i picchi atrofici risultavano essere troppo limitati per consentire l'applicazione della correzione Monte Carlo.

Rispetto ai controlli, i pazienti MCI-AD evidenziavano atrofia cerebrale delle seguenti aree emisferiche sinistre (**Figura 24**, A e B): giro temporale superiore; solco temporale superiore; istmo del giro del cingolato; giro frontomediale rostrale; parte triangolare della circonvoluzione frontale inferiore; insula; giro entorinale; giro frontale superiore; giro sopramarginale; giro paraippocampale; precuneo; giro parietale inferiore; giro occipitale laterale; giro precentrale; giro temporale mediale; giro temporale inferiore; giro postcentrale; giro frontomediale caudale; giro cingolato posteriore; polo temporale; giro linguale; giro parietale superiore.

Le aree coinvolte nell'emisfero destro erano (24.C; 24.D): giro temporale superiore; precuneo; giro parietale inferiore; giro temporale mediale; giro frontomediale caudale; giro fusiforme; giro occipitale laterale; giro parietale superiore; giro sopramarginale; giro precentrale; giro frontale superiore; giro temporale inferiore; giro frontomediale rostrale; giro entorinale; insula; pars opercularis; solco temporale superiore; istmo del giro del cingolo; parte triangolare della circonvoluzione frontale inferiore.

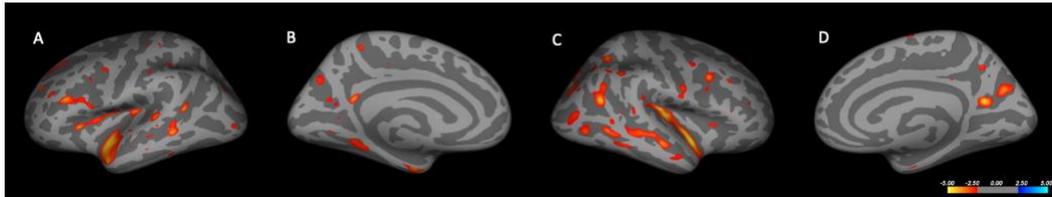


Figura 24. Mappe RM ricostruite tridimensionalmente che mostrano le regioni di significativa atrofia corticale negli emisferi di sinistra (A: faccia laterale; B: faccia mediale) e di destra (C: faccia laterale; D: faccia mediale) nei pazienti MCI-AD rispetto ai controlli.

La **Figura 25** rappresenta la correzione Monte Carlo delle mappe tridimensionali relative al gruppo MCI-AD rispetto ai controlli. L'area caratterizzata da atrofia significativa ($p < 0.05$) relativa all'emisfero sinistro era l'insula (25.A). Le regioni significative dell'emisfero destro erano (25.C; 25.D): solco temporale superiore; area parietale superiore; area parietale inferiore.

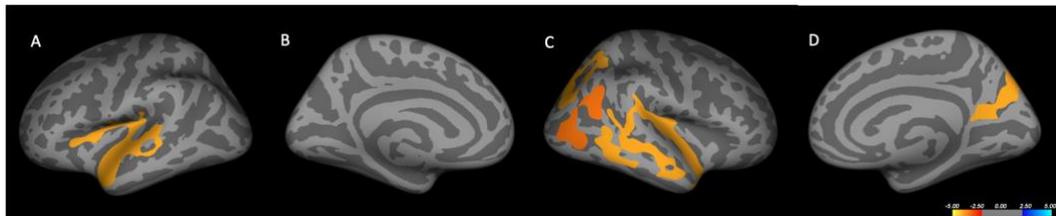


Figura 25. Risultato della correzione delle immagini di RMN tramite metodica Monte Carlo negli emisferi di sinistra (A: faccia laterale; B: faccia mediale) e di destra (C: faccia laterale; D: faccia mediale) nei pazienti MCI-AD rispetto ai controlli.

Infine, rispetto ai controlli, il gruppo PD presentava un quadro atrofico comprendente le aree cerebrali dell'emisfero sinistro (**Figura 26**, A e B): giro parietale superiore; giro paracentrale; giro frontomediale rostrale; giro postcentrale; giro sopramarginale.

Per quanto riguarda l'emisfero destro, le aree coinvolte erano (26.C; 26.D): giro frontale superiore; precuneo; giro linguale.

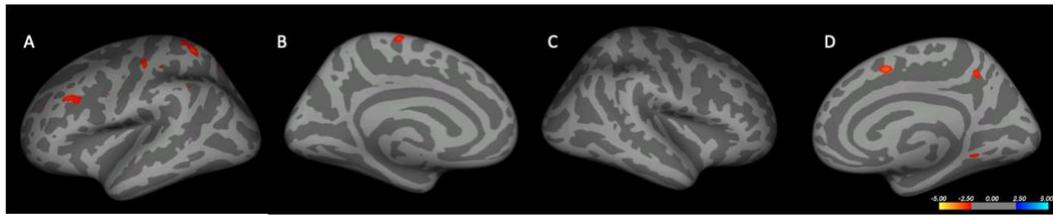


Figura 26. Mappe RM ricostruite tridimensionalmente che mostrano le regioni di significativa atrofia corticale negli emisferi di sinistra (A: faccia laterale; B: faccia mediale) e di destra (C: faccia laterale; D: faccia mediale) nei pazienti PD rispetto ai controlli.

Quadri di atrofia corticale nei confronti tra gruppi di pazienti

Per quanto riguarda i confronti fra gruppi di pazienti, l'emisfero sinistro dei soggetti DLB rispetto ai casi AD era caratterizzato da maggiore atrofia nelle aree (**Figura 27**, A e B): giro temporale superiore; giro frontale superiore; giro postcentrale; giro parietale superiore; giro parietale inferiore; giro cingolato posteriore; giro sopramarginale; precuneo; giro temporale trasverso; giro frontomediale caudale.

Le aree maggiormente coinvolte nell'emisfero destro erano (27.C; 27.D): giro frontale superiore; giro temporale inferiore; giro temporale mediale; giro sopramarginale; giro temporale superiore; giro del cingolo anteriore caudale.

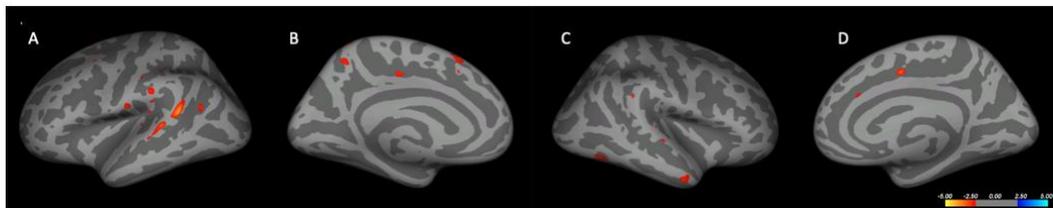


Figura 27. Mappe RM ricostruite tridimensionalmente che mostrano le regioni di significativa atrofia corticale negli emisferi di sinistra (A: faccia laterale; B: faccia mediale) e di destra (C: faccia laterale; D: faccia mediale) nei pazienti DLB rispetto ai casi AD.

Il gruppo AD, invece, mostrava maggiore atrofia rispetto a DLB nelle seguenti aree cerebrali dell'emisfero di sinistra (**Figura 28**, A e B): giro linguale; giro del cuneo; pars opercularis.

A destra, invece, l'area coinvolta era (28.C; 28.D) il giro del cingolato anteriore rostrale.

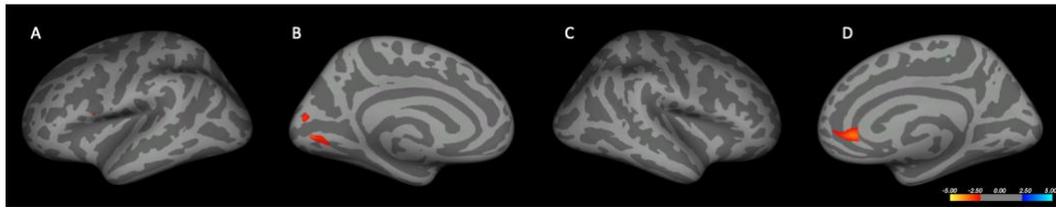


Figura 28. Mappe RM ricostruite tridimensionalmente che mostrano le regioni di significativa atrofia corticale negli emisferi di sinistra (A: faccia laterale; B: faccia mediale) e di destra (C: faccia laterale; D: faccia mediale) nei pazienti AD rispetto a DLB.

Il gruppo DLB dimostrava maggiore atrofia cerebrale dell'emisfero di sinistra rispetto ai soggetti PD nelle aree (**Figura 29**, A e B): giro temporale superiore; giro sopramarginale; giro frontomediale caudale; giro parietale superiore; giro frontale superiore; giro precentrale; precuneo; giro cingolato posteriore; istmo del giro del cingolo; giro fusiforme; giro postcentrale; giro frontomediale rostrale; giro occipitale laterale; pars opercularis; giro parietale inferiore; giro orbitofrontale laterale; giro temporale mediale; solco temporale superiore.

Le aree atrofiche dell'emisfero destro erano (29.C; 29.D): giro precentrale; giro temporale superiore; giro del cingolato anteriore caudale; giro frontale superiore; giro temporale mediale; giro temporale inferiore; giro sopramarginale; precuneo; giro parietale superiore; giro paracentrale; giro postcentrale; giro entorinale; giro parietale inferiore; insula.

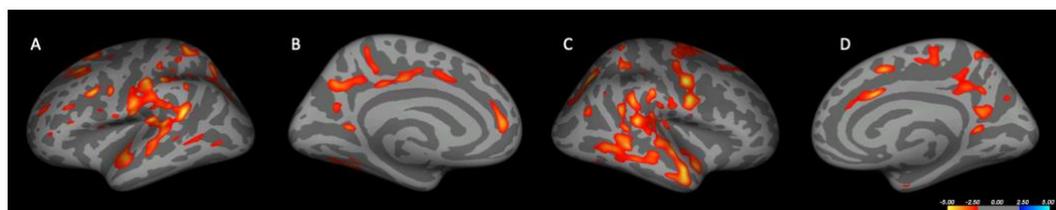


Figura 29. Mappe RM ricostruite tridimensionalmente che mostrano le regioni di significativa atrofia corticale negli emisferi di sinistra (A: faccia laterale; B: faccia mediale) e di destra (C: faccia laterale; D: faccia mediale) nei pazienti DLB rispetto a PD.

La **Figura 30** rappresenta la correzione Monte Carlo delle mappe tridimensionali relative al gruppo DLB rispetto al gruppo PD. Le aree caratterizzate da atrofia significativa ($p < 0.05$), relative all'emisfero sinistro, erano (30.A; 30.B): giro temporale superiore; giro frontale superiore; precuneo; area parietale superiore. Le aree coinvolte nell'emisfero destro erano (30.C; 30.D): giro precentrale; precuneo; area parietale inferiore; area parietale superiore.

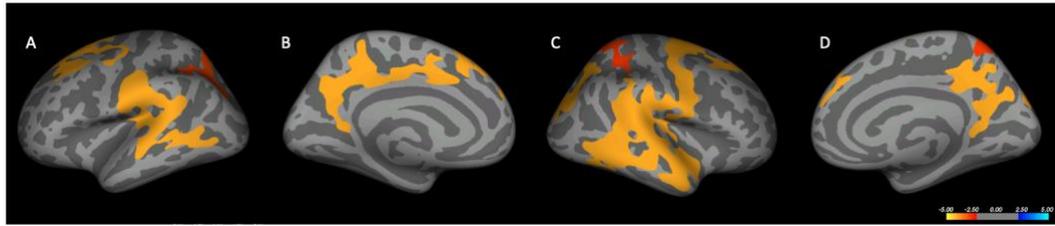


Figura 30. Risultato della correzione delle immagini di RMN tramite metodica Monte Carlo negli emisferi di sinistra (A: faccia laterale; B: faccia mediale) e di destra (C: faccia laterale; D: faccia mediale) nei pazienti DLB rispetto a PD.

In **Figura 31** sono rappresentate le aree atrofiche nel gruppo PD rispetto ai casi DLB, relative all'emisfero sinistro (30.A; 30.B): giro del cingolo anteriore rostrale; giro orbitofrontale laterale; giro linguale.

Le aree atrofiche dell'emisfero destro erano (31.C; 31.D): giro del cingolo anteriore rostrale; giro orbitofrontale alterale; giro pericalcarino.

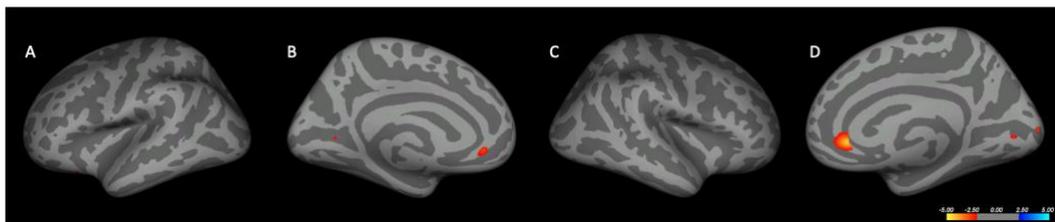


Figura 31. Mappe RM ricostruite tridimensionalmente che mostrano le regioni di significativa atrofia corticale negli emisferi di sinistra (A: faccia laterale; B: faccia mediale) e di destra (C: faccia laterale; D: faccia mediale) nei pazienti PD rispetto a DLB.

In **Figura 32** (A e B) sono rappresentate le aree atrofiche dell'emisfero sinistro nel gruppo DLB rispetto a RBD: giro temporale superiore; giro postcentrale; giro frontale superiore; giro cingolato posteriore; giro fusiforme; giro sopramarginale; giro parietale inferiore; precuneo; giro frontomediale rostrale; solco temporale superiore; giro parietale superiore; giro temporale inferiore.

Nell'emisfero destro, le aree coinvolte erano (32.C; 32.D): giro parietale inferiore; giro frontale superiore; giro del cingolo anteriore caudale; precuneo; giro temporale mediale; solco temporale superiore; giro parietale superiore; giro temporale inferiore; giro sopramarginale; giro orbitofrontale laterale; giro temporale superiore; giro postcentrale.

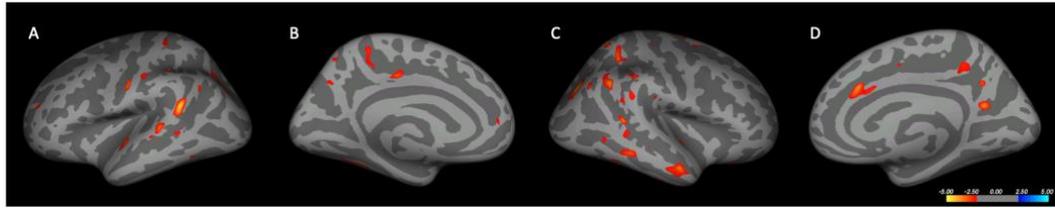


Figura 32. Mappe RM ricostruite tridimensionalmente che mostrano le regioni di significativa atrofia corticale negli emisferi di sinistra (A: faccia laterale; B: faccia mediale) e di destra (C: faccia laterale; D: faccia mediale) nei pazienti DLB rispetto a RBD.

Infine, il gruppo RBD rispetto a DLB era caratterizzato da maggiore atrofia nelle seguenti aree cerebrali sinistre (**Figura 33**, A e B): giro linguale e cuneo.

Per quanto riguarda l'emisfero destro, invece, le aree coinvolte erano (33.C; 33.D): giro del cingolo anteriore rostrale; giro pericalcarino; insula.

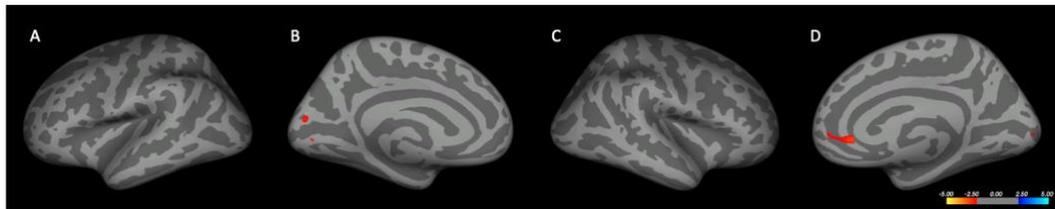


Figura 33. Mappe RM ricostruite tridimensionalmente che mostrano le regioni di significativa atrofia corticale negli emisferi di sinistra (A: faccia laterale; B: faccia mediale) e di destra (C: faccia laterale; D: faccia mediale) nei pazienti DLB rispetto a RBD.

4.4 Discussione

I risultati ottenuti confermano il ruolo della neuroradiologia strutturale nella diagnosi delle diverse forme di demenza in stadio conclamato e prodromico di malattia. In accordo con la letteratura precedente,¹¹⁶ il gruppo DLB presentava maggiore atrofia cerebrale bilateralmente rispetto ai controlli. Le aree significative, corrette mediante l'analisi Monte Carlo, comprendevano l'area temporale superiore, la zona frontomediale caudale, il giro postcentrale, l'area parietale inferiore, il precuneo e il giro precentrale.

Questi dati sono in linea con precedenti studi di VBM e di spessore corticale che hanno evidenziato un coinvolgimento dei lobi temporali laterali, dell'area frontale inferiore e del precuneo.¹¹⁸⁻¹²²⁻¹⁵¹ Il nostro gruppo DLB era inoltre caratterizzato da picchi atrofici a livello occipitale (precuneo, area occipitale laterale), dell'insula e della zona orbitofrontale, in accordo con alcuni dei precedenti studi di analisi dello spessore corticale in tali pazienti.¹¹⁶ Tuttavia, nel nostro studio tali picchi non sono risultati significativi alla correzione Montecarlo, dato probabilmente legato alla ridotta numerosità campionaria del gruppo DLB del nostro studio (N=7), in contrasto con i campioni relativamente più ampi investigati nei precedenti studi (N=27;¹¹⁶ N=30).¹³⁷

Rispetto ai controlli, il gruppo pDLB (pazienti con diagnosi di RBD) era caratterizzato da atrofia bilaterale dell'istmo del giro del cingolo, dell'insula, e del giro temporale superiore. Dopo la correzione Monte Carlo (con soglia $p < 0.05$), non è stata trovata nessuna differenza significativa riguardo l'assottigliamento corticale tra pDLB e i controlli.

In accordo con la letteratura, l'atrofia insulare è una modifica strutturale tipica degli stadi precoci di pDLB:¹¹⁶ è infatti una zona essenziale deputata all'integrazione somatosensoriale, autonoma e cognitivo-affettiva, motivando l'esordio precoce di sintomi neurovegetativi come la costipazione, l'ipotensione ortostatica e l'ipersalivazione.

Il gruppo MCI-AD è risultato atrofico rispetto ai controlli a livello insulare e del solco temporale superiore, a sinistra, e delle aree parietali superiore e inferiore, a destra. Le aree atrofiche associate ad AD tipicamente descritte in letteratura,¹¹³⁻¹¹⁶⁻¹²⁴⁻¹³⁷⁻¹³⁹⁻¹⁴⁰⁻

¹⁴¹⁻¹⁴²⁻¹⁴³⁻¹⁴⁴⁻¹⁴⁵ come la corteccia entorinale, la zona paraippocampale e l'area temporale mediale, erano coinvolte anche nel nostro gruppo, ma il picco atrofico non era sufficiente da risultare significativo alla correzione di Monte Carlo ($p < 0.05$).

L'interessamento parietale nel gruppo MCI-AD è in accordo con i dati presenti in letteratura,¹¹⁶⁻¹²⁴ ed è stato ipotizzato che il suo coinvolgimento sia successivo a quello di altre aree, come la zona temporale mediale, coinvolta più precocemente.¹⁴¹⁻¹⁴²⁻¹⁴³⁻¹⁴⁴ Inoltre, il gruppo MCI-AD era caratterizzato da un significativo grado di atrofia a livello del precuneo, zona implicata nel deficit di memoria episodica.¹²⁴

Il gruppo PD, rispetto ai controlli, era caratterizzato da una perdita neuronale limitata ad alcune aree fronto-mediali rostrali, parietali, e al giro linguale. Lo scarso coinvolgimento strutturale nel gruppo PD è in accordo con studi che segnalano una significativa perdita neuronale solo nei casi di PD associati a MCI o demenza conclamata.¹¹⁸

Per quanto riguarda i confronti tra i vari gruppi, i risultati del confronto tra DLB e AD si discostano dalle evidenze descritte in letteratura: il gruppo DLB del nostro studio risultava essere caratterizzato da un maggior grado di atrofia rispetto a AD, mentre generalmente è quest'ultimo ad essere caratterizzato da maggiore perdita neuronale globale.¹²⁴ Questo risultato può essere dovuto al fatto che, al fine di valutare l'accuratezza della RMN nelle fasi iniziali di malattia, i pazienti arruolati in questo studio erano soggetti MCI-AD e non casi di AD conclamata, e ciò spiega la minor atrofia corticale globale riscontrata rispetto al gruppo DLB.

Dai risultati è emerso un coinvolgimento esteso della zona temporale nel gruppo DLB rispetto ad AD, compresa l'area temporale mediale, tipicamente descritta come zona relativamente risparmiata nei soggetti con DLB.¹¹⁴⁻¹¹⁷⁻¹³⁸ Inoltre, rispetto ad AD il gruppo DLB era caratterizzato da interessamento maggiore delle aree parietali (giro parietale superiore e inferiore, giro sopramarginale), in contrasto con studi che descrivono maggiore interessamento parietale, soprattutto a sinistra, nel gruppo AD.¹²⁴ Questo aspetto neuroradiologico potrà essere ulteriormente valutato in studi futuri, tenendo in considerazione le caratteristiche cognitive dei soggetti esaminati e analizzando le possibili associazioni tra le manifestazioni cliniche e il marcato coinvolgimento strutturale delle aree temporali nel contesto della DLB.

Il gruppo MCI-AD, invece, paragonato a DLB presentava un coinvolgimento prevalente di alcune aree cerebrali posteriori (giro linguale, giro del cuneo), della pars opercularis e del giro rostrale del cingolato anteriore. In questo senso lo studio si discosta dalla letteratura, non evidenziando il tipico coinvolgimento ippocampale ed entorinale.¹¹³⁻¹³⁹⁻¹⁴⁰⁻¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ I nostri risultati possono essere spiegati dal fatto che una frazione dei soggetti MCI-AD arruolati era caratterizzata da esordio PCA (*posterior cortical atrophy*), quindi con coinvolgimento precoce e prevalente delle aree posteriori.

Esistono studi in letteratura che definiscono diversi sottotipi di MCI-AD in base al quadro di assottigliamento corticale e che evidenziano conto di quadri atrofici prevalentemente posteriori. Ferreira e collaboratori hanno identificato tre sottotipi di AD: sottotipo di AD tipico, caratterizzato da perdita neuronale a livello del lobo temporomediale e della corteccia posteriore; sottotipo limbico, con atrofia limitata all'area temporomediale; sottotipo con risparmio ippocampale, caratterizzato da atrofia posteriore e/o frontale.⁶⁸

Lehmann e collaboratori hanno condotto uno studio in cui il 30% dei casi AD confermati neuropatologicamente presentava un pattern atrofico posteriore in assenza del coinvolgimento temporomediale.¹⁵⁹ L'atrofia posteriore nel contesto di AD potrebbe essere un ulteriore marcatore di patologia, avendo un ruolo nella differenziazione dei casi AD da altre cause di demenza caratterizzate da atrofia temporomediale come la FTLD (*frontotemporal lobar degeneration*), sia nella distinzione dei casi ad esordio precoce di AD (in soggetti < 65 anni) dai controlli più giovani.

Alla luce di queste evidenze, dunque, il nostro studio avvalorava il ruolo delle tecniche di neuroimmagini strutturali nella diagnosi differenziale delle varie patologie competitor cause di demenza.

I risultati del confronto tra DLB e PD hanno evidenziato dei picchi atrofici relativi all'area parietale (aree parietali superiore ed inferiore, precuneo), al solco precentrale della corteccia motoria, al solco frontale superiore, e alla zona temporale superiore nel gruppo DLB. Queste aree di confronto sono risultate significative ($p < 0.05$) alla correzione Monte Carlo.

Questi risultati sono in accordo con uno studio di analisi VBM condotto da Lee e collaboratori, i quali hanno evidenziato un maggiore coinvolgimento delle zone parietali nei casi DLB rispetto a PD.¹⁵² Lo stesso studio ha messo in luce il quadro atrofico relativo alla zona occipitale in DLB rispetto a PD, dato che non è emerso in modo significativo nel nostro studio.

Globalmente, il gruppo DLB presentava una perdita di sostanza grigia più marcata rispetto a PD, in accordo lo studio di Sanchez-Castaneda¹²² e in linea con i risultati di imaging funzionale PET e studi neuropatologici che hanno sottolineato un maggior carico di β -amiloide nella DLB.¹⁴⁸

Dai risultati è emersa una maggiore perdita neuronale del cingolo anteriore, dell'area orbitofrontale laterale, del giro linguale e pericalcarino nel gruppo PD rispetto a DLB. Nel presente studio non sono state analizzate le aree sottocorticali quali i gangli della base e il ponte, responsabili della sintomatologia motoria parkinsoniana comune alla DLB e PD, ma studi futuri saranno utili ad approfondire questo aspetto.

In linea con la letteratura e la definizione clinica, il gruppo DLB rispetto al gruppo pDLB/RBD era caratterizzato da un coinvolgimento corticale più esteso, comprendente le strutture parietali (area parietale superiore e inferiore, giro postcentrale, giro sopramarginale, precuneo) e temporali bilateralmente (zona temporale superiore e inferiore, giro fusiforme, solco temporale superiore), nonché alcune aree frontali (giro frontale superiore, cingolato anteriore, zona orbitofrontale laterale).

Infine, il gruppo pDLB rispetto al gruppo DLB è risultato maggiormente compromesso a livello temporomediale (giro linguale), occipitale (cuneo e giro pericalcarino), dell'insula e del cingolato anteriore. Il coinvolgimento insulare precoce è stato descritto in letteratura in associazione a pDLB, ma non nei casi di MCI-AD, risultando quindi un utile strumento nella distinzione tra queste due fasi prodromiche di malattia.¹¹⁶ Inoltre, la preservazione ippocampale in soggetti con MCI sembrerebbe essere predittiva di progressione a DLB, piuttosto che AD.¹³⁰

Questo studio non è privo di limitazioni. Il primo limite concerne la ridotta numerosità campionaria, soprattutto per quanto riguardava i gruppi DLB e RBD: ciò è

principalmente dovuto al fatto che il presente studio era parte di un protocollo di ricerca più esteso che si trova ancora nelle prime fasi di reclutamento dei soggetti.

Un secondo limite è che, essendo ancora nelle fasi di raccolta dei dati, molte delle informazioni cliniche relative ai soggetti esaminati, compresa la durata di malattia, non sono attualmente disponibili.

L'assenza della variabile temporale di durata di malattia ha probabilmente influito sui risultati neuroradiologici, in quanto è possibile che alcune scansioni di RMN siano state acquisite in fase più precoce di malattia, mentre altre in fase più tardiva.

La carenza di dati clinici ha infine impedito, nel presente studio, la valutazione delle associazioni tra modelli neuroradiologici e presentazioni cliniche tipiche dei vari gruppi, ma è un lavoro attualmente in corso i cui risultati potranno aiutare a elucidare i dati presentati in questo studio preliminare.

Nonostante queste limitazioni, lo studio ha raggiunto gli obiettivi proposti: ha confermato i modelli neuroradiologici della DLB e contribuito all'ulteriore definizione degli stessi; ha dimostrato l'utilità della RMN cerebrale come strumento di distinzione tra DLB e patologie competitor; e ha confermato la sensibilità della RMN nelle fasi prodromiche di malattia.

Conclusioni

Sulla base dei dati presenti in letteratura, si può affermare che il nostro lavoro fornisce un contributo rilevante per la conferma del ruolo delle tecniche di neuroimmagini nella diagnosi dello spettro DLB, dalle sue fasi prodromiche agli stadi sintomatici.

I risultati ottenuti hanno confermato la presenza di modifiche strutturali precoci nel gruppo pDLB. Un aspetto da approfondire in futuro sarà quello di indagare la relazione tra tali alterazioni corticali e le manifestazioni cliniche di malattia.

I dati ottenuti nel gruppo DLB confermano che, con il progredire della patologia dagli stadi prodromici a quelli sintomatici, il coinvolgimento strutturale si estende alle aree temporali, frontali inferiori e occipitali.

Inoltre, sulla base dei nostri risultati, sono emerse significative differenze strutturali tra la DLB e le sue patologie competitor, avvalorando il ruolo della RMN cerebrale come utile strumento per le diagnosi differenziale tra queste patologie. In particolare, dai risultati è emerso un coinvolgimento prevalente delle regioni corticali posteriori nel gruppo MCI-AD rispetto a DLB, evidenziando un quadro neuroradiologico che si discosta dal tipico coinvolgimento ippocampale di AD. Questo dato potrà essere indagato ulteriormente in studi futuri come potenziale marcatore di patologia da β -amiloide.

Infine, in linea con la letteratura presente, il nostro studio conferma un coinvolgimento strutturale più limitato nel gruppo PD. Nel confronto tra DLB e PD, il primo gruppo era infatti caratterizzato da un grado di neurodegenerazione significativamente maggiore ($p < 0.05$), comprendente le aree parietali, frontali e la zona temporale superiore.

Bibliografia

-
- ¹ Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *The Lancet*. 2015;386(10004):1683-1697. doi:[10.1016/S0140-6736\(15\)00462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00462-6)
- ² Zaccari J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age and Ageing*. 2005;34(6):561-566. doi:[10.1093/ageing/afi190](https://doi.org/10.1093/ageing/afi190)
- ³ Van der Perren A, Gelders G, Fenyl A, et al. The structural differences between patient-derived α -synuclein strains dictate characteristics of Parkinson's disease, multiple system atrophy and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol*. 2020;139(6):977-1000. doi:[10.1007/s00401-020-02157-3](https://doi.org/10.1007/s00401-020-02157-3)
- ⁴ McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100. doi:[10.1212/WNL.0000000000004058](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058)
- ⁵ Galasko D. Lewy Body Disorders. *Neurologic Clinics*. 2017;35(2):325-338. doi:[10.1016/j.ncl.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.004)
- ⁶ McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020;94(17):743-755. doi:[10.1212/WNL.00000000000009323](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009323)
- ⁷ Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, et al. DLB fluctuations: Specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology*. 2004;62(2):181-187. doi:[10.1212/WNL.62.2.181](https://doi.org/10.1212/WNL.62.2.181)
- ⁸ Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17(3):146-157. doi:[10.1177/0891988704267465](https://doi.org/10.1177/0891988704267465)
- ⁹ Mueller C, Ballard C, Corbett A, Aarsland D. The prognosis of dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurology*. 2017;16(5):390-398. doi:[10.1016/S1474-4422\(17\)30074-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30074-1)
- ¹⁰ Savica R, Boeve BF, Mielke MM. When Do α -Synucleinopathies Start? An Epidemiological Timeline: A Review. *JAMA Neurol*. 2018;75(4):503. doi:[10.1001/jamaneurol.2017.4243](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4243)
- ¹¹ Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, et al. Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2013;81(23):2032-2038. doi:[10.1212/01.wnl.0000436942.55281.47](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436942.55281.47)
- ¹² Donaghy PC, Taylor JP, O'Brien JT, et al. Neuropsychiatric symptoms and cognitive profile in mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Psychol Med*. 2018;48(14):2384-2390. doi:[10.1017/S0033291717003956](https://doi.org/10.1017/S0033291717003956)
- ¹³ Belden CM, Kahlon V, Malek-Ahmadi M, Tsai A, Sabbagh MN. Clinical Characterization of Mild Cognitive Impairment as a Prodrome to Dementia With Lewy Bodies. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2015;30(2):173-177. doi:[10.1177/1533317514542642](https://doi.org/10.1177/1533317514542642)
- ¹⁴ Beek M, Steenoven I, Zande JJ, et al. Prodromal Dementia With Lewy Bodies: Clinical Characterization and Predictors of Progression. *Mov Disord*. 2020;35(5):859-867. doi:[10.1002/mds.27997](https://doi.org/10.1002/mds.27997)
- ¹⁵ Takahashi S, Mizukami K, Arai T, et al. Ventilatory Response to Hypercapnia Predicts Dementia with Lewy Bodies in Late-Onset Major Depressive Disorder. *JAD*. 2016;50(3):751-758. doi:[10.3233/JAD-150507](https://doi.org/10.3233/JAD-150507)
- ¹⁶ Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019;142(3):744-759. doi:[10.1093/brain/awz030](https://doi.org/10.1093/brain/awz030)
- ¹⁷ Arnaldi D, Chincarini A, Hu MT, et al. Dopaminergic imaging and clinical predictors for phenoconversion of REM sleep behaviour disorder. *Brain*. 2021;144(1):278-287. doi:[10.1093/brain/awaa365](https://doi.org/10.1093/brain/awaa365)

-
- ¹⁸ Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, et al. Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort: Pure Autonomic Failure. *Ann Neurol*. 2017;81(2):287-297. doi:[10.1002/ana.24877](https://doi.org/10.1002/ana.24877)
- ¹⁹ Boot BP, McDade EM, McGinnis SM, Boeve BF. Treatment of Dementia With Lewy Bodies. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(6):738-764. doi:[10.1007/s11940-013-0261-6](https://doi.org/10.1007/s11940-013-0261-6)
- ²⁰ McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996;47(5):1113-1124. doi:[10.1212/WNL.47.5.1113](https://doi.org/10.1212/WNL.47.5.1113)
- ²¹ McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-1872. doi:[10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1)
- ²² Nelson PT, Jicha GA, Kryscio RJ, et al. Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies. *J Neurol*. 2010;257(3):359-366. doi:[10.1007/s00415-009-5324-y](https://doi.org/10.1007/s00415-009-5324-y)
- ²³ Mosimann UP, Collerton D, Dudley R, et al. A semi-structured interview to assess visual hallucinations in older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(7):712-718. doi:[10.1002/gps.1965](https://doi.org/10.1002/gps.1965)
- ²⁴ Matar E, Ehgoetz Martens KA, Halliday GM, Lewis SJG. Clinical features of Lewy body dementia: insights into diagnosis and pathophysiology. *J Neurol*. 2020;267(2):380-389. doi:[10.1007/s00415-019-09583-8](https://doi.org/10.1007/s00415-019-09583-8)
- ²⁵ Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2011;77(9):875-882. doi:[10.1212/WNL.0b013e31822c9148](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822c9148)
- ²⁶ Williams SS, Williams J, Combrinck M, Christie S, Smith AD, McShane R. Olfactory impairment is more marked in patients with mild dementia with Lewy bodies than those with mild Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009;80(6):667-670. doi:[10.1136/jnnp.2008.155895](https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.155895)
- ²⁷ McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. 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*. 2007;6(4):305-313. doi:[10.1016/S1474-4422\(07\)70057-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70057-1)
- ²⁸ Colloby SJ, McParland S, O'Brien JT, Attems J. Neuropathological correlates of dopaminergic imaging in Alzheimer's disease and Lewy body dementias. *Brain*. 2012;135(9):2798-2808. doi:[10.1093/brain/aws211](https://doi.org/10.1093/brain/aws211)
- ²⁹ Yoshita M, Arai H, Arai H, et al. Diagnostic Accuracy of 123I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Study. Duda J, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0120540. doi:[10.1371/journal.pone.0120540](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120540)
- ³⁰ Tiraboschi P, Corso A, Guerra UP, et al. (123) I-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane single photon emission computed tomography and (123) I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in differentiating dementia with lewy bodies from other dementias: A comparative study. *Ann Neurol*. 2016;80(3):368-378. doi:[10.1002/ana.24717](https://doi.org/10.1002/ana.24717)
- ³¹ Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*. 2016;139(4):1211-1225. doi:[10.1093/brain/aww005](https://doi.org/10.1093/brain/aww005)
- ³² Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, et al. The 18F-FDG PET Cingulate Island Sign and Comparison to 123I-b-CIT SPECT for Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies. *J Nucl Med*. 2009;50(10):1638-1645. doi:[10.2967/jnumed.109.065870](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.065870)
- ³³ Bauckneht M, Chincarini A, Brendel M, et al. Associations among education, age, and the dementia with Lewy bodies (DLB) metabolic pattern: A European-DLB consortium project. *Alzheimer's & Dementia*. 2021;17(8):1277-1286. doi:[10.1002/alz.12294](https://doi.org/10.1002/alz.12294)

-
- ³⁴ Llinas RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(26):15222-15227. doi:[10.1073/pnas.96.26.15222](https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.15222)
- ³⁵ Franciotti R, Pilotto A, Moretti DV, et al. Anterior EEG slowing in dementia with Lewy bodies: a multicenter European cohort study. *Neurobiology of Aging*. 2020;93:55-60. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2020.04.023](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.04.023)
- ³⁶ Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends in Neurosciences*. 1999;22(6):273-280. doi:[10.1016/S0166-2236\(98\)01361-7](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01361-7)
- ³⁷ Bongianni M, Ladogana A, Capaldi S, et al. α -Synuclein RT-QuIC assay in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(10):2120-2126. doi:[10.1002/acn3.50897](https://doi.org/10.1002/acn3.50897)
- ³⁸ Gao L, Tang H, Nie K, et al. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson's disease diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuroscience*. 2015;125(9):645-654. doi:[10.3109/00207454.2014.961454](https://doi.org/10.3109/00207454.2014.961454)
- ³⁹ Perra D, Bongianni M, Novi G, et al. Alpha-synuclein seeds in olfactory mucosa and cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Brain Communications*. 2021;3(2):fcab045. doi:[10.1093/braincomms/fcab045](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab045)
- ⁴⁰ American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington D.C.: 2013.
- ⁴¹ Putt RVD, Dineen C, Janes D, Series H, McShane R. Effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors: diagnosis and severity as predictors of response in routine practice. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(8):755-760. doi:[10.1002/gps.1557](https://doi.org/10.1002/gps.1557)
- ⁴² Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3):270-279. doi:[10.1016/j.jalz.2011.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008)
- ⁴³ Thomas AJ, Donaghy P, Roberts G, et al. Diagnostic accuracy of dopaminergic imaging in prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychol Med*. 2019;49(3):396-402. doi:[10.1017/S0033291718000995](https://doi.org/10.1017/S0033291718000995)
- ⁴⁴ Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Autonomic Neuroscience*. 2018;211:15-25. doi:[10.1016/j.autneu.2017.10.007](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.10.007)
- ⁴⁵ Bonanni L, Perfetti B, Bifulchetti S, et al. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of Aging*. 2015;36(1):434-445. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.009](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.009)
- ⁴⁶ Guerreiro R, Escott-Price V, Darwent L, et al. Genome-wide analysis of genetic correlation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Neurobiology of Aging*. 2016;38:214.e7-214.e10. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.028](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.028)
- ⁴⁷ Guerreiro R, Ross OA, Kun-Rodrigues C, et al. Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: a two-stage genome-wide association study. *The Lancet Neurology*. 2018;17(1):64-74. doi:[10.1016/S1474-4422\(17\)30400-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30400-3)
- ⁴⁸ Bras J, Guerreiro R, Darwent L, et al. Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(23):6139-6146. doi:[10.1093/hmg/ddu334](https://doi.org/10.1093/hmg/ddu334)

-
- ⁴⁹ Tsuang D, Leverenz JB, Lopez OL, et al. APOE ϵ 4 Increases Risk for Dementia in Pure Synucleinopathies. *JAMA Neurol.* 2013;70(2):223. doi:[10.1001/jamaneurol.2013.600](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.600)
- ⁵⁰ Meeus B, Theuns J, Van Broeckhoven C. The Genetics of Dementia With Lewy Bodies: What Are We Missing? *Arch Neurol.* 2012;69(9). doi:[10.1001/archneurol.2011.3678](https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.3678)
- ⁵¹ Rosenberg CK, Pericak-Vance MA, Saunders AM, Gilbert JR, Gaskell PC, Hulette CM. Lewy body and Alzheimer pathology in a family with the amyloid- β precursor protein APP717 gene mutation. *Acta Neuropathologica.* 2000;100(2):145-152. doi:[10.1007/s004019900155](https://doi.org/10.1007/s004019900155)
- ⁵² Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med.* 2008;14(5):501-503. doi:[10.1038/nm1746](https://doi.org/10.1038/nm1746)
- ⁵³ Theillet FX, Binolfi A, Bekei B, et al. Structural disorder of monomeric α -synuclein persists in mammalian cells. *Nature.* 2016;530(7588):45-50. doi:[10.1038/nature16531](https://doi.org/10.1038/nature16531)
- ⁵⁴ Peelaerts W, Bousset L, Van der Perren A, et al. α -Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration. *Nature.* 2015;522(7556):340-344. doi:[10.1038/nature14547](https://doi.org/10.1038/nature14547)
- ⁵⁵ Toledo JB, Gopal P, Raible K, et al. Pathological α -synuclein distribution in subjects with coincident Alzheimer's and Lewy body pathology. *Acta Neuropathol.* 2016;131(3):393-409. doi:[10.1007/s00401-015-1526-9](https://doi.org/10.1007/s00401-015-1526-9)
- ⁵⁶ Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Medicine.* 2013;14(8):744-748. doi:[10.1016/j.sleep.2012.10.009](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009)
- ⁵⁷ Matar E, Ehgoetz Martens KA, Halliday GM, Lewis SJG. Clinical features of Lewy body dementia: insights into diagnosis and pathophysiology. *J Neurol.* 2020;267(2):380-389. doi:[10.1007/s00415-019-09583-8](https://doi.org/10.1007/s00415-019-09583-8)
- ⁵⁸ Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging.* 2003;24(2):197-211. doi:[10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- ⁵⁹ Halliday GM, Song YJC, Harding AJ. Striatal β -amyloid in dementia with Lewy bodies but not Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2011;118(5):713-719. doi:[10.1007/s00702-011-0641-6](https://doi.org/10.1007/s00702-011-0641-6)
- ⁶⁰ Ringman JM, Monsell S, Ng DW, et al. Neuropathology of Autosomal Dominant Alzheimer Disease in the National Alzheimer Coordinating Center Database. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75(3):284-290. doi:[10.1093/jnen/nlv028](https://doi.org/10.1093/jnen/nlv028)
- ⁶¹ Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601. doi:[10.1002/mds.26424](https://doi.org/10.1002/mds.26424)
- ⁶² Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(10):1255-1263. doi:[10.1002/mds.20527](https://doi.org/10.1002/mds.20527)
- ⁶³ Massa F, Arnaldi D, De Cesari F, et al. Neuroimaging findings and clinical trajectories of Lewy body disease in patients with MCI. *Neurobiology of Aging.* 2019;76:9-17. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.001](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.12.001)
- ⁶⁴ Nobili F, Campus C, Arnaldi D, et al. Cognitive-nigrostriatal relationships in de novo, drug-naïve Parkinson's disease patients: A [123 I]-FP-CIT SPECT study: Cognitive-Nigrostriatal Correlations in PD. *Mov Disord.* 2010;25(1):35-43. doi:[10.1002/mds.22899](https://doi.org/10.1002/mds.22899)
- ⁶⁵ Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: MDS Criteria for Prodromal PD. *Mov Disord.* 2015;30(12):1600-1611. doi:[10.1002/mds.26431](https://doi.org/10.1002/mds.26431)

-
- ⁶⁶ Kazmi H, Walker Z, Booij J, et al. Late onset depression: dopaminergic deficit and clinical features of prodromal Parkinson's disease: a cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(2):158-164. doi:[10.1136/jnnp-2020-324266](https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324266)
- ⁶⁷ McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, et al. Dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurology*. 2004;3(1):19-28. doi:[10.1016/S1474-4422\(03\)00619-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00619-7)
- ⁶⁸ Ferreira D, Verhagen C, Hernández-Cabrera JA, et al. Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications. *Sci Rep*. 2017;7(1):46263. doi:[10.1038/srep46263](https://doi.org/10.1038/srep46263)
- ⁶⁹ Vardy E, Holt R, Gerhard A, Richardson A, Snowden J, Neary D. History of a suspected delirium is more common in dementia with Lewy bodies than Alzheimer's disease: a retrospective study: Delirium and dementia: a retrospective study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(2):178-181. doi:[10.1002/gps.3986](https://doi.org/10.1002/gps.3986)
- ⁷⁰ Oppedal K, Ferreira D, Cavallin L, et al. A signature pattern of cortical atrophy in dementia with Lewy bodies: A study on 333 patients from the European DLB consortium. *Alzheimer's & Dementia*. 2019;15(3):400-409. doi:[10.1016/j.jalz.2018.09.011](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.09.011)
- ⁷¹ Bousiges O, Bombois S, Schraen S, et al. Cerebrospinal fluid Alzheimer biomarkers can be useful for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease at the prodromal stage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(5):467-475. doi:[10.1136/jnnp-2017-316385](https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316385)
- ⁷² Wyman-Chick KA, O'Keefe LR, Weintraub D, et al. Prodromal Dementia With Lewy Bodies: Evolution of Symptoms and Predictors of Dementia Onset. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. Published online June 11, 2021:089198872110235. doi:[10.1177/08919887211023586](https://doi.org/10.1177/08919887211023586)
- ⁷³ Fujishiro H, Nakamura S, Sato K, Iseki E. Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatrics & Gerontology International*. 2015;15(7):817-826. doi:[10.1111/ggi.12466](https://doi.org/10.1111/ggi.12466)
- ⁷⁴ McKeith I, Taylor JP, Thomas A, Donaghy P, Kane J. Revisiting DLB Diagnosis: A Consideration of Prodromal DLB and of the Diagnostic Overlap With Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29(5):249-253. doi:[10.1177/0891988716656083](https://doi.org/10.1177/0891988716656083)
- ⁷⁵ Donaghy PC, O'Brien JT, Thomas AJ. Prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychol Med*. 2015;45(2):259-268. doi:[10.1017/S0033291714000816](https://doi.org/10.1017/S0033291714000816)
- ⁷⁶ Donaghy PC, McKeith IG. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(4):46. doi:[10.1186/alzrt274](https://doi.org/10.1186/alzrt274)
- ⁷⁷ Chiba Y, Fujishiro H, Iseki E, et al. Retrospective Survey of Prodromal Symptoms in Dementia with Lewy Bodies: Comparison with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(4):273-281. doi:[10.1159/000339363](https://doi.org/10.1159/000339363)
- ⁷⁸ Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, et al. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges: Early diagnostic challenges of DLB. *Psychogeriatrics*. 2013;13(2):128-138. doi:[10.1111/psyg.12005](https://doi.org/10.1111/psyg.12005)
- ⁷⁹ Donaghy PC, Barnett N, Olsen K, et al. Symptoms associated with Lewy body disease in mild cognitive impairment: Symptoms associated with Lewy body MCI. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(11):1163-1171. doi:[10.1002/gps.4742](https://doi.org/10.1002/gps.4742)
- ⁸⁰ Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease: Perception of Prodromal Symptoms in PD. *Mov Disord*. 2011;26(4):653-658. doi:[10.1002/mds.23499](https://doi.org/10.1002/mds.23499)

-
- ⁸¹ Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394. doi:[10.1378/chest.14-0970](https://doi.org/10.1378/chest.14-0970)
- ⁸² Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients. Toft M, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(2):e89741. doi:[10.1371/journal.pone.0089741](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089741)
- ⁸³ Mendoza-Velásquez JJ, Flores-Vázquez JF, Barrón-Velázquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens BMW, Siepmann T. Autonomic Dysfunction in α -Synucleinopathies. *Front Neurol*. 2019;10:363. doi:[10.3389/fneur.2019.00363](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00363)
- ⁸⁴ Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, et al. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2019;34(7):975-984. doi:[10.1002/mds.27701](https://doi.org/10.1002/mds.27701)
- ⁸⁵ Palermo G, Del Prete E, Bonuccelli U, Ceravolo R. Early autonomic and cognitive dysfunction in PD, DLB and MSA: blurring the boundaries between α -synucleinopathies. *J Neurol*. 2020;267(12):3444-3456. doi:[10.1007/s00415-020-09985-z](https://doi.org/10.1007/s00415-020-09985-z)
- ⁸⁶ Coon EA, Cutsforth-Gregory JK, Benarroch EE. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies: Autonomic Neuropathology in Synucleinopathies. *Mov Disord*. 2018;33(3):349-358. doi:[10.1002/mds.27186](https://doi.org/10.1002/mds.27186)
- ⁸⁷ Anang JBM, Gagnon JF, Bertrand JA, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: A prospective cohort study. *Neurology*. 2014;83(14):1253-1260. doi:[10.1212/WNL.0000000000000842](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000842)
- ⁸⁸ Postuma RB, Gagnon JF, Pelletier A, Montplaisir J. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: Prodromal Autonomic Changes in Parkinson's. *Mov Disord*. 2013;28(5):597-604. doi:[10.1002/mds.25445](https://doi.org/10.1002/mds.25445)
- ⁸⁹ Hemminghyth MS, Chwiszczuk LJ, Rongve A, Breitve MH. The Cognitive Profile of Mild Cognitive Impairment Due to Dementia With Lewy Bodies—An Updated Review. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:597579. doi:[10.3389/fnagi.2020.597579](https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.597579)
- ⁹⁰ Petrova M, Mehrabian-Spasova S, Aarsland D, Raycheva M, Traykov L. Clinical and Neuropsychological Differences between Mild Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2015;5(2):212-220. doi:[10.1159/000375363](https://doi.org/10.1159/000375363)
- ⁹¹ Petrova M, Pavlova R, Zhelev Y, Mehrabian S, Raycheva M, Traykov L. Investigation of neuropsychological characteristics of very mild and mild dementia with Lewy bodies. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2016;38(3):354-360. doi:[10.1080/13803395.2015.1117058](https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1117058)
- ⁹² Kemp J, Philippi N, Phillipps C, et al. Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies. *Alz Res Therapy*. 2017;9(1):19. doi:[10.1186/s13195-017-0242-1](https://doi.org/10.1186/s13195-017-0242-1)
- ⁹³ Sadiq D, Whitfield T, Lee L, Stevens T, Costafreda S, Walker Z. Prodromal Dementia with Lewy Bodies and Prodromal Alzheimer's Disease: A Comparison of the Cognitive and Clinical Profiles. Nobili F, ed. *JAD*. 2017;58(2):463-470. doi:[10.3233/JAD-161089](https://doi.org/10.3233/JAD-161089)
- ⁹⁴ Génier Marchand D, Postuma RB, Escudier F, et al. How does dementia with Lewy bodies start? prodromal cognitive changes in REM sleep behavior disorder: Cognitive Decline in Prodromal DLB. *Ann Neurol*. 2018;83(5):1016-1026. doi:[10.1002/ana.25239](https://doi.org/10.1002/ana.25239)
- ⁹⁵ Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years: Twenty Year Sydney Parkinson's Study. *Mov Disord*. 2008;23(6):837-844. doi:[10.1002/mds.21956](https://doi.org/10.1002/mds.21956)

-
- ⁹⁶ Molano J, Boeve B, Ferman T, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain*. 2010;133(2):540-556. doi:[10.1093/brain/awp280](https://doi.org/10.1093/brain/awp280)
- ⁹⁷ Utsumi K, Fukatsu R, Hara Y, Takamaru Y, Yasumura S. Psychotic Features Among Patients in the Prodromal Stage of Dementia with Lewy Bodies During Longitudinal Observation. Nunomura A, ed. *JAD*. 2021;83(4):1917-1927. doi:[10.3233/JAD-210416](https://doi.org/10.3233/JAD-210416)
- ⁹⁸ Abbate C, Trimarchi PD, Inglese S, et al. Preclinical Polymodal Hallucinations for 13 Years before Dementia with Lewy Bodies. *Behavioural Neurology*. 2014;2014:1-13. doi:[10.1155/2014/694296](https://doi.org/10.1155/2014/694296)
- ⁹⁹ Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Dementia with Lewy bodies may present as dementia and REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(7):907-914. doi:[10.1017/S1355617702870047](https://doi.org/10.1017/S1355617702870047)
- ¹⁰⁰ Fereshtehnejad SM, Lökk J, Wimo A, Eriksdotter M. No Significant Difference in Cognitive Decline and Mortality between Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies: Naturalistic Longitudinal Data from the Swedish Dementia Registry. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(4):553-561. doi:[10.3233/JPD-181367](https://doi.org/10.3233/JPD-181367)
- ¹⁰¹ Smirnov DS, Galasko D, Edland SD, Filoteo JV, Hansen LA, Salmon DP. Cognitive decline profiles differ in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020;94(20):e2076-e2087. doi:[10.1212/WNL.0000000000009434](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009434)
- ¹⁰² Kramberger MG, Auestad B, Garcia-Portecsek S, et al. Long-Term Cognitive Decline in Dementia with Lewy Bodies in a Large Multicenter, International Cohort. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(3):787-795. doi:[10.3233/JAD-161109](https://doi.org/10.3233/JAD-161109)
- ¹⁰³ Howlett DR, Whitfield D, Johnson M, et al. Regional Multiple Pathology Scores Are Associated with Cognitive Decline in Lewy Body Dementias. *Brain Pathol*. 2015;25(4):401-408. doi:[10.1111/bpa.12182](https://doi.org/10.1111/bpa.12182)
- ¹⁰⁴ Blanc F, Mahmoudi R, Jonveaux T, et al. Long-term cognitive outcome of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: dual disease is worse. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):47. doi:[10.1186/s13195-017-0272-8](https://doi.org/10.1186/s13195-017-0272-8)
- ¹⁰⁵ Breivite MH, Chwiszczuk LJ, Brønnick K, et al. A Longitudinal Study of Neurocognition in Dementia with Lewy Bodies Compared to Alzheimer's Disease. *Front Neurol*. 2018;9:124. doi:[10.3389/fneur.2018.00124](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00124)
- ¹⁰⁶ Bennett HP, Piguet O, Grayson DA, et al. A 6-year study of cognition and spatial function in the demented and non-demented elderly: the Sydney Older Persons Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16(4):181-186. doi:[10.1159/000072800](https://doi.org/10.1159/000072800)
- ¹⁰⁷ Smits LL, van Harten AC, Pijnenburg Y a. L, et al. Trajectories of cognitive decline in different types of dementia. *Psychol Med*. 2015;45(5):1051-1059. doi:[10.1017/S0033291714002153](https://doi.org/10.1017/S0033291714002153)
- ¹⁰⁸ Breivite MH, Hynninen MJ, Brønnick K, et al. A longitudinal study of anxiety and cognitive decline in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2016;8:3. doi:[10.1186/s13195-016-0171-4](https://doi.org/10.1186/s13195-016-0171-4)
- ¹⁰⁹ Bjoerke-Bertheussen J, Ehrt U, Rongve A, Ballard C, Aarsland D. Neuropsychiatric symptoms in mild dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(1):1-6. doi:[10.1159/000339590](https://doi.org/10.1159/000339590)
- ¹¹⁰ Breivite MH, Brønnick K, Chwiszczuk LJ, Hynninen MJ, Aarsland D, Rongve A. Apathy is associated with faster global cognitive decline and early nursing home admission in dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):83. doi:[10.1186/s13195-018-0416-5](https://doi.org/10.1186/s13195-018-0416-5)
- ¹¹¹ Matar E, White SR, Taylor JP, et al. Progression of Clinical Features in Lewy Body Dementia Can Be Detected Over 6 Months. *Neurology*. 2021;97(10):e1031-e1040. doi:[10.1212/WNL.00000000000012450](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012450)

-
- ¹¹² van de Beek M, van Steenoven I, Ramakers IHGB, et al. Trajectories and Determinants of Quality of Life in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;70(2):389-397. doi:[10.3233/JAD-190041](https://doi.org/10.3233/JAD-190041)
- ¹¹³ Whitwell JL. Biomarkers in Randomized Clinical Trials: Magnetic Resonance Imaging. In: Beghi E, Logroscino G, eds. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*. Vol 39. S. Karger AG; 2016:101-108. doi:[10.1159/000445419](https://doi.org/10.1159/000445419)
- ¹¹⁴ Whitwell JL, Weigand SD, Shiung MM, et al. Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain.* 2007;130(Pt 3):708-719. doi:[10.1093/brain/awl388](https://doi.org/10.1093/brain/awl388)
- ¹¹⁵ Zhong J, Pan P, Dai Z, Shi H. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in dementia with Lewy bodies. *Eur J Radiol.* 2014;83(10):1870-1874. doi:[10.1016/j.ejrad.2014.06.014](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.06.014)
- ¹¹⁶ Blanc F, Colloby SJ, Philippi N, et al. Cortical Thickness in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Comparison of Prodromal and Dementia Stages. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127396. doi:[10.1371/journal.pone.0127396](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127396)
- ¹¹⁷ Mak E, Su L, Williams GB, et al. Progressive cortical thinning and subcortical atrophy in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging.* 2015;36(4):1743-1750. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.038](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.038)
- ¹¹⁸ Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Mov Disord.* 2005;20(12):1571-1576. doi:[10.1002/mds.20652](https://doi.org/10.1002/mds.20652)
- ¹¹⁹ Nedelska Z, Ferman TJ, Boeve BF, et al. Pattern of brain atrophy rates in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging.* 2015;36(1):452-461. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.005](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.005)
- ¹²⁰ Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, et al. 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.* 2009;132(Pt 1):195-203. doi:[10.1093/brain/awn298](https://doi.org/10.1093/brain/awn298)
- ¹²¹ Rubino A, Assogna F, Piras F, et al. Does a volume reduction of the parietal lobe contribute to freezing of gait in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(10):1101-1103. doi:[10.1016/j.parkreldis.2014.07.002](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.002)
- ¹²² Sanchez-Castaneda C, Rene R, Ramirez-Ruiz B, et al. Correlations between gray matter reductions and cognitive deficits in dementia with Lewy Bodies and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord.* 2009;24(12):1740-1746. doi:[10.1002/mds.22488](https://doi.org/10.1002/mds.22488)
- ¹²³ Durcan R, Donaghy P, Osborne C, Taylor J, Thomas AJ. Imaging in prodromal dementia with Lewy bodies: Where do we stand? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(5):635-646. doi:[10.1002/gps.5071](https://doi.org/10.1002/gps.5071)
- ¹²⁴ Blanc F, Colloby SJ, Cretin B, et al. Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8:31. doi:[10.1186/s13195-016-0198-6](https://doi.org/10.1186/s13195-016-0198-6)
- ¹²⁵ Heitz C, Noblet V, Cretin B, et al. Neural correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Alz Res Therapy.* 2015;7(1):6. doi:[10.1186/s13195-014-0091-0](https://doi.org/10.1186/s13195-014-0091-0)
- ¹²⁶ Christopher L, Koshimori Y, Lang AE, Criaud M, Strafella AP. Uncovering the role of the insula in non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Brain.* 2014;137(8):2143-2154. doi:[10.1093/brain/awu084](https://doi.org/10.1093/brain/awu084)
- ¹²⁷ Afif A, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D. Anatomofunctional organization of the insular cortex: a study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia.* 2010;51(11):2305-2315. doi:[10.1111/j.1528-1167.2010.02755.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02755.x)

-
- ¹²⁸ Koubeissi MZ, Bartolomei F, Beltagy A, Picard F. Electrical stimulation of a small brain area reversibly disrupts consciousness. *Epilepsy Behav.* 2014;37:32-35. doi:[10.1016/j.yebeh.2014.05.027](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.05.027)
- ¹²⁹ Yamamoto R, Iseki E, Murayama N, et al. Correlation in Lewy pathology between the claustrum and visual areas in brains of dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett.* 2007;415(3):219-224. doi:[10.1016/j.neulet.2007.01.029](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.01.029)
- ¹³⁰ Kantarci K, Lesnick T, Ferman TJ, et al. Hippocampal volumes predict risk of dementia with Lewy bodies in mild cognitive impairment. *Neurology.* 2016;87(22):2317-2323. doi:[10.1212/WNL.00000000000003371](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003371)
- ¹³¹ Chabran E, Mondino M, Noblet V, Degiorgis L, Loureiro de Sousa P, Blanc F. Microstructural changes in prodromal dementia with Lewy bodies compared to normal ageing: Multiparametric quantitative MRI evidences. *Eur J Neurosci.* 2022;55(2):611-623. doi:[10.1111/ejn.15558](https://doi.org/10.1111/ejn.15558)
- ¹³² Kantarci K, Avula R, Senjem ML, et al. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease: Neurodegenerative patterns characterized by DTI. *Neurology.* 2010;74(22):1814-1821. doi:[10.1212/WNL.0b013e3181e0f7cf](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e0f7cf)
- ¹³³ Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(6):469-480. doi:[10.1038/nrn1119](https://doi.org/10.1038/nrn1119)
- ¹³⁴ Chabran E, Noblet V, Loureiro de Sousa P, et al. Changes in gray matter volume and functional connectivity in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease and normal aging: implications for fluctuations. *Alz Res Therapy.* 2020;12(1):9. doi:[10.1186/s13195-019-0575-z](https://doi.org/10.1186/s13195-019-0575-z)
- ¹³⁵ Botzung A, Philippi N, Noblet V, Loureiro de Sousa P, Blanc F. Pay attention to the basal ganglia: a volumetric study in early dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):108. doi:[10.1186/s13195-019-0568-y](https://doi.org/10.1186/s13195-019-0568-y)
- ¹³⁶ Chen Q, Boeve BF, Forghanian-Arani A, et al. MRI quantitative susceptibility mapping of the substantia nigra as an early biomarker for Lewy body disease. *J Neuroimaging.* 2021;31(5):1020-1027. doi:[10.1111/jon.12878](https://doi.org/10.1111/jon.12878)
- ¹³⁷ Lebedev AV, Westman E, Beyer MK, et al. Multivariate classification of patients with Alzheimer's and dementia with Lewy bodies using high-dimensional cortical thickness measurements: an MRI surface-based morphometric study. *J Neurol.* 2013;260(4):1104-1115. doi:[10.1007/s00415-012-6768-z](https://doi.org/10.1007/s00415-012-6768-z)
- ¹³⁸ Watson R, O'Brien JT. Differentiating dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using MRI. *Neurodegenerative Disease Management.* 2012;2(4):411-420. doi:[10.2217/nmt.12.41](https://doi.org/10.2217/nmt.12.41)
- ¹³⁹ Jessen F, Feyen L, Freymann K, et al. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging.* 2006;27(12):1751-1756. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.010](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.010)
- ¹⁴⁰ Tapiola T, Pennanen C, Tapiola M, et al. MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurobiol Aging.* 2008;29(1):31-38. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.007](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.007)
- ¹⁴¹ Fleisher AS, Sun S, Taylor C, et al. Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology.* 2008;70(3):191-199. doi:[10.1212/01.wnl.0000287091.57376.65](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000287091.57376.65)
- ¹⁴² Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain.* 2007;130(Pt 7):1777-1786. doi:[10.1093/brain/awm112](https://doi.org/10.1093/brain/awm112)
- ¹⁴³ Whitwell JL, Shiung MM, Przybelski SA, et al. MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology.* 2008;70(7):512-520. doi:[10.1212/01.wnl.0000280575.77437.a2](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000280575.77437.a2)

-
- ¹⁴⁴ Bakkour A, Morris JC, Dickerson BC. The cortical signature of prodromal AD: regional thinning predicts mild AD dementia. *Neurology*. 2009;72(12):1048-1055. doi:[10.1212/01.wnl.0000340981.97664.2f](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340981.97664.2f)
- ¹⁴⁵ Roquet D, Noblet V, Anthony P, et al. Insular atrophy at the prodromal stage of dementia with Lewy bodies: a VBM DARTEL study. *Sci Rep*. 2017;7(1):9437. doi:[10.1038/s41598-017-08667-7](https://doi.org/10.1038/s41598-017-08667-7)
- ¹⁴⁶ Watson R, O'Brien JT, Barber R, Blamire AM. Patterns of gray matter atrophy in dementia with Lewy bodies: a voxel-based morphometry study. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(4):532-540. doi:[10.1017/S1041610211002171](https://doi.org/10.1017/S1041610211002171)
- ¹⁴⁷ Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, O'Brien JT. Assessment of regional gray matter loss in dementia with Lewy bodies: a surface-based MRI analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(1):38-46. doi:[10.1016/j.jagp.2014.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.07.005)
- ¹⁴⁸ Mak E, Su L, Williams GB, O'Brien JT. Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(2):18. doi:[10.1186/alzrt248](https://doi.org/10.1186/alzrt248)
- ¹⁴⁹ Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Firbank MJ, O'Brien JT. Progression of white matter hyperintensities in Alzheimer disease, dementia with lewy bodies, and Parkinson disease dementia: a comparison with normal aging. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(10):842-849. doi:[10.1097/01.JGP.0000236596.56982.1c](https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000236596.56982.1c)
- ¹⁵⁰ Murray ME, Senjem ML, Petersen RC, et al. Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. *Arch Neurol*. 2010;67(11):1379-1385. doi:[10.1001/archneurol.2010.280](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.280)
- ¹⁵¹ Sanchez-Castaneda C, Rene R, Ramirez-Ruiz B, et al. Frontal and associative visual areas related to visual hallucinations in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*. 2010;25(5):615-622. doi:[10.1002/mds.22873](https://doi.org/10.1002/mds.22873)
- ¹⁵² Lee JE, Park B, Song SK, Sohn YH, Park HJ, Lee PH. A comparison of gray and white matter density in patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Mov Disord*. 2010;25(1):28-34. doi:[10.1002/mds.22858](https://doi.org/10.1002/mds.22858)
- ¹⁵³ Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2007;69(8):747-754. doi:[10.1212/01.wnl.0000269666.62598.1c](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000269666.62598.1c)
- ¹⁵⁴ Toledo JB, Cairns NJ, Da X, et al. Clinical and multimodal biomarker correlates of ADNI neuropathological findings. *acta neuropathol commun*. 2013;1(1):65. doi:[10.1186/2051-5960-1-65](https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-65)
- ¹⁵⁵ Hansen L, Salmon D, Galasko D, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: A clinical and pathologic entity. *Neurology*. 1990;40(1):1-1. doi:[10.1212/WNL.40.1.1](https://doi.org/10.1212/WNL.40.1.1)
- ¹⁵⁶ Murray ME, Ferman TJ, Boeve BF, et al. MRI and pathology of REM sleep behavior disorder in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2013;81(19):1681-1689. doi:[10.1212/01.wnl.0000435299.57153.f0](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435299.57153.f0)
- ¹⁵⁷ Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical Surface-Based Analysis. *NeuroImage*. 1999;9(2):179-194. doi:[10.1006/nimg.1998.0395](https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395)
- ¹⁵⁸ Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(20):11050-11055. doi:[10.1073/pnas.200033797](https://doi.org/10.1073/pnas.200033797)
- ¹⁵⁹ Lehmann M, Koedam ELGE, Barnes J, et al. Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically-confirmed Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2012;33(3):627.e1-627.e12. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2011.04.003](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.04.003)