

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

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

TESI DI LAUREA

**“Correlati elettroencefalografici delle caratteristiche cliniche
nella demenza a corpi di Lewy”**

Relatore:

Prof. Dario Arnaldi

Correlatore:

Dott. Pietro Mattioli

Candidata:

Sofia-Elena Rossi

Anno Accademico 2022-2023

A tutto ciò che verrà

Indice

1. Introduzione.....	5
1.1 Demenza a corpi di Lewy (DLB).....	5
1.1.1. Fisiopatologia.....	5
1.1.2. Clinica.....	6
1.1.3. Biomarkers.....	9
1.1.4. Diagnosi.....	14
1.1.5. Diagnosi differenziale.....	17
1.1.6. Prognosi.....	19
1.1.7. Terapia.....	20
1.2 Profilo cognitivo del paziente con DLB.....	21
1.3 Anomalie elettroencefalografiche nel paziente con DLB.....	23
2. Scopo dello studio.....	30
3. Materiali e metodi.....	31
4. Analisi statistiche.....	34
5. Risultati.....	37
5.1 Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione in esame.....	37
5.2 Features HD-EEG della popolazione presa in esame.....	41
5.3 Analisi descrittiva di dati clinici e spettrali.....	44
5.4 Analisi descrittiva dei dati EEG.....	48

5.4.1 Distribuzione dei canali G_{θ} e G_{α} con definizione bande standard	48
5.4.2 Distribuzione dei canali G_{θ} e G_{α} con definizione bande individuali	50
6. Discussione.....	52
7. Conclusioni.....	59
8. Bibliografia.....	60
9. Ringraziamenti	72

1. Introduzione

1.1 Demenza a corpi di Lewy (DLB)

La demenza a corpi di Lewy (DLB) rappresenta almeno il 7,5% di tutte le demenze negli anziani (1) ed è la seconda causa più comune di demenza dopo la malattia di Alzheimer (AD). Clinicamente, oltre alla demenza, si caratterizza per la presenza di fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive, parkinsonismo e disturbo comportamentale in sonno REM (RBD) (2).

La DLB riguarda fino al 30% di tutti i pazienti affetti da demenza, a seconda degli studi, (3) e la prevalenza complessiva nella popolazione anziana (età > 65 anni) è dello 0,36%. L'età media di insorgenza della DLB varia da 59 a 78 anni e l'incidenza raggiunge un picco nella sesta decade, con frequenza maggiore nel sesso maschile (4).

1.1.1. Fisiopatologia

Il carattere distintivo della DLB è rappresentato dalle inclusioni neuronali di α -sinucleina, accompagnate da perdita neuronale. Non è chiaro se i corpi di Lewy abbiano un ruolo neuroprotettivo o neurotossico e in che misura contribuiscano al quadro clinico, perché alcuni individui presentano una grave α -sinucleinopatia all'autopsia ma senza sintomi clinici di DLB (5). La causa patologica alla base della DLB è probabilmente multifattoriale, entrando anche in gioco fattori che aumentano o diminuiscono la riserva neurale.

La formazione di inclusioni patologiche avviene attraverso un processo a più fasi che comprende il misfolding di normali proteine solubili, la loro associazione in

oligomeri di ordine superiore, seguita dal loro assemblaggio in fibrille amiloidi che formano le inclusioni specifiche della malattia (6). Si ipotizza che questo processo avvenga attraverso l'assorbimento di polimeri mal ripiegati che possono propagarsi reclutando altri polimeri, seguito dalla loro diffusione per indurre la patologia attraverso il sistema nervoso.

Il meccanismo di diffusione della malattia è sconosciuto, ma l'evidenza suggerisce che la patologia da α -sinucleina possa diffondersi da cellula a cellula, con un meccanismo simile alle proteine prioniche (7).

La maggior parte dei pazienti affetti da demenza a corpi di Lewy segue una progressione di malattia caudorostrale, ma il fatto che questo non valga per tutti i pazienti suggerisce che siano possibili modelli di diffusione alternativi (5).

Il substrato patologico della demenza a corpi di Lewy è anch'esso oggetto di dibattito. La demenza può essere presente in pazienti con pura patologia corticale da α -sinucleina, ma spesso invece la patologia sottostante è mista (8).

1.1.2. Clinica

Dal punto di vista clinico, le caratteristiche di presentazione della DLB comprendono tre categorie: deterioramento cognitivo, fenomeni comportamentali/psichiatrici e sintomi fisici (9). I sintomi principali sono quattro: fluttuazioni cognitive, parkinsonismo, allucinazioni visive e disturbo del comportamento nel sonno REM (RBD), accompagnati da un declino cognitivo con moderata compromissione della memoria (2).

- Per quanto riguarda le fluttuazioni cognitive, queste sono tipicamente simili al delirio, si manifestano come alterazioni spontanee della cognizione,

dell'attenzione e dell'arousal. Esse comprendono episodi di incoerenza comportamentale e verbale, attenzione variabile, o alterazioni dello stato di coscienza che comportano lo sguardo fisso o l'estraneazione. Le fluttuazioni possono verificarsi anche nelle fasi avanzate di altre demenze, per cui sono in grado di predire meglio la DLB quando sono presenti precocemente. Queste fluttuazioni cognitive con variazioni nell'attenzione o nella vigilanza sono probabilmente legate a danni talamici, in particolare a deficit del pulvinar e a squilibri colinergici (10).

- Più dell'85% dei pazienti affetti da DLB manifesta parkinsonismi spontanei, ossia non dovuti all'assunzione di farmaci antidopaminergici o a pregresso ictus. Questi segni motori sono spesso simmetrici e la bradicinesia e la compromissione dell'andatura sono più comuni del tremore a riposo. Tuttavia, la presentazione motoria è molto varia. Alcuni pazienti possono presentare il classico tremore asimmetrico della Malattia di Parkinson (PD), mentre altri possono non avere problemi motori, pur mostrando una chiara disfunzione della via dopaminergica nigro-striatale agli esami. In alcuni pazienti con DLB può essere anche presente un mioclono generalizzato. (11)

- Nel paziente con DLB, inoltre, le funzioni visuo-percettive e attentive sono compromesse e questo può favorire la comparsa di allucinazioni visive. Esse sono tipicamente ben strutturate, hanno come protagonisti persone, bambini o animali, talvolta accompagnati da fenomeni correlati, come allucinazioni di passaggio, senso di presenza e illusioni visive. In genere sia i pazienti sia i loro caregivers sono in grado di riferire queste

esperienze. Le risposte dei pazienti a queste allucinazioni variano in base al grado di comprensione e alla reazione emotiva che provano davanti ad esse. (12)

- Infine, può essere presente RBD, una parasonnia che si manifesta con un comportamento ricorrente di evocazione dei sogni che comprende movimenti che imitano il contenuto del sogno ed è associato all'assenza della normale atonia del sonno REM. È tipico che i sogni includano un tema di inseguimento o di attacco, e che i pazienti o i partner di letto subiscano lesioni a causa dei movimenti degli arti dei soggetti. (13)

I criteri diagnostici per RBD includono: episodi ripetuti di movimento o di vocalizzazione che sono documentati dalla polisonnografia (PSG) come derivanti dalla fase REM o che si presume provengano dalla fase REM in base ai resoconti della rappresentazione di un sogno; evidenza di sonno REM senza atonia (RSWA) alla PSG. (14)

L'RBD spesso si presenta molti anni prima degli altri sintomi e può diventare più sfumato o addirittura quiescente nel corso del tempo (15).

Vi sono inoltre alcune caratteristiche cliniche di supporto, che possono essere presenti anche precocemente. Pur mancando di specificità diagnostica, tali sintomi possono indicare DLB in un paziente con demenza, soprattutto se persistono nel tempo o se sono presenti in combinazione tra di loro. Tra di essi si annoverano l'ipersonnia, (16) che si presenta come un'eccessiva sonnolenza diurna, e anche l'iposmia (17). Altri sintomi di supporto sono episodi transitori di mancata reattività, che possono rappresentare una forma estrema di fluttuazione

cognitiva, difficile da distinguere da una vera sincope, e una grave sensibilità agli antipsicotici.

1.1.3. Biomarkers

Sono presenti biomarkers indicativi e altri che invece servono in supporto alla diagnosi di DLB.

Tra i biomarkers indicativi vi è la ridotta captazione di trasportatore della dopamina (DAT) nei gangli basali, dimostrata mediante tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT) o tomografia a emissione di positroni (PET).

La [18F]FDG PET è utilizzata per rilevare il metabolismo cerebrale del glucosio, che risulta alterato in caso di degenerazione neuronale e patologia sinaptica. È utilizzata nella valutazione delle demenze (18).

Nella DLB, il pattern topografico dell'ipometabolismo comprende principalmente le aree occipitali, le corteccie di associazione visiva e le aree parietotemporali posteriori (19). In uno studio PET multimodale che ha valutato la deposizione di β -amiloide e il metabolismo cerebrale del glucosio, rispettivamente con [11C]PiB e [18F]FDG, i pazienti con probabile DLB hanno mostrato una deposizione corticale di β -amiloide e un ipometabolismo nella regione temporo-parieto-occipitale, nell'insula, nel precuneo, nel lobo frontale, nel cingolo posteriore e nei nuclei caudati (20). Un'altra caratteristica della DLB è la conservazione del metabolismo nell'area del cingolo posteriore rispetto al precuneo e al cuneo (21). Questo è chiamato segno dell'isola del cingolo e può essere correlato alle allucinazioni visive comuni nei pazienti con DLB. Inoltre, presenta una notevole sensibilità e specificità. Uno studio recente ha

anche riportato l'associazione del segno dell'isola del cingolo non solo con l'atrofia del lobo temporale mediale, ma anche con i sintomi clinici (deterioramento cognitivo, allucinazioni visive) dei pazienti con DLB (22). L'ipometabolismo occipitale FDG-PET correla con la neuropatologia della corteccia visiva nel DLB (23). La figura 1 mostra il tipico segno evidenziabile dalla FDG-PET dell'isola del cingolo posteriore.

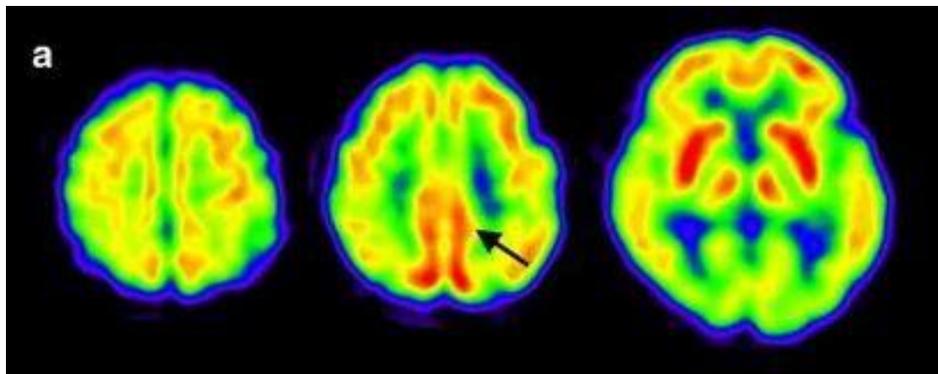


Figura 1: Imaging cerebrale in un paziente affetto da DLB. La FDG-PET mostra il segno dell'isola del cingolo posteriore (freccia nera)

L'imaging del trasportatore della dopamina (DAT) con SPECT, utilizzando come radiotracciante [123I]FP-CIT, è uno strumento importante per valutare la funzione dopaminergica in vivo. La diminuzione della captazione del DAT nei gangli della base è considerata una caratteristica diagnostica di supporto secondo gli attuali criteri diagnostici (24). L'accuratezza diagnostica è ancora più elevata se applicata a casi di DLB comprovati da autopsia (25). Con una sensibilità dell'88% e una specificità del 100% rispetto ai casi non DLB, la [123I]FP-CIT-SPECT è uno strumento diagnostico molto utile (24). Confrontando i casi accertati patologicamente con la diagnosi

clinica, la [123I]FP-CIT-SPECT ha dimostrato una maggiore accuratezza nel differenziare la DLB dall'AD (26). Nella DLB, il livello di DAT è diminuito, mentre nell'AD risulta essere conservato. D'altra parte, l'imaging del DAT non è utile per discriminare la DLB dal PD con deficit cognitivo lieve (MCI) o con demenza conclamata (PDD), in cui vi è una profonda perdita di DAT nello striato (27). Sebbene l'imaging del DAT non sia in grado di distinguere le sindromi parkinsoniane, uno studio di Takaya et al. ha rivelato che una combinazione di modelli di perfusione specifici della malattia e di attività del DAT striatale differenzia accuratamente le sindromi parkinsoniane atipiche dalla demenza a corpi di Lewy (28). Quindi, quando il parkinsonismo è l'unica caratteristica clinica della DLB in un paziente con demenza, la ridotta captazione di DAT porta a una probabile diagnosi di DLB, a condizione che non si verificano altri disturbi associati al deterioramento cognitivo e alla riduzione dell'assorbimento della DAT, tuttavia, nei rari casi di DLB in cui la degenerazione nigrostriatale è minima e la patologia corticale è la caratteristica principale, potrebbero verificarsi falsi negativi. Per quanto riguarda la discriminazione dei pazienti con DLB dalla demenza frontotemporale o dalle sindromi parkinsoniane atipiche (ad es. paralisi soprannucleare progressiva (PSP), degenerazione corticobasale (CBD)), la [123I]FP-CIT-SPECT da sola non deve essere considerata come un metodo di indagine affidabile (29), va sempre considerato il fenotipo clinico. La figura 2 mostra le alterazioni tipiche riscontrabili alla [123I]FP-CIT-SPECT e in Risonanza Magnetica nei pazienti con DLB.

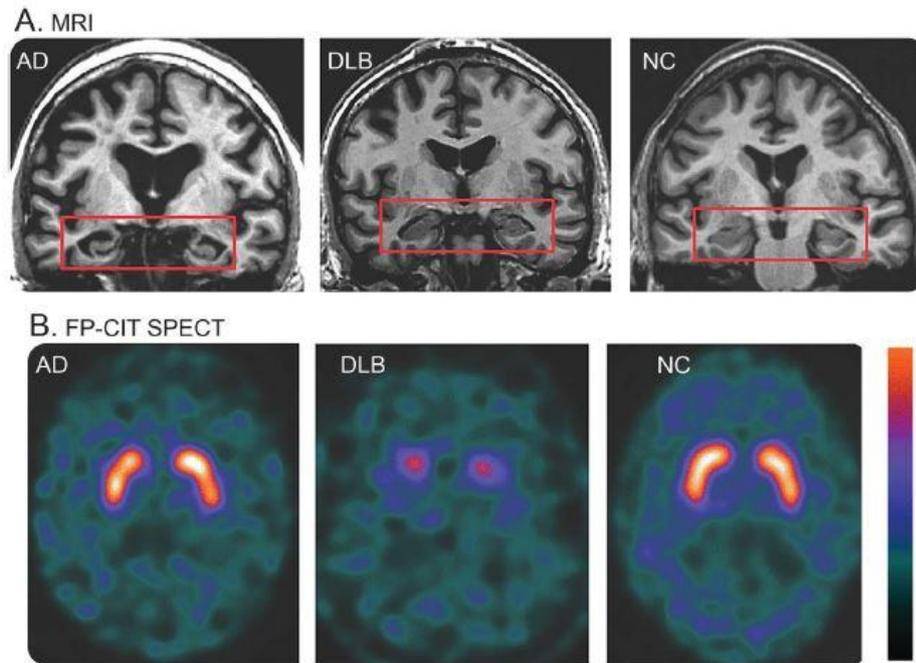


Figura 2: In RM si può notare un relativo risparmio della corteccia temporo-mesiale rispetto ai pazienti con AD (a) La [123I]FP-CIT-SPECT mostra una diffusa ipocaptazione a livello dei gangli della base rispetto a pazienti con AD e controlli sani (2)

Tra gli altri biomarkers vi è inoltre una ridotta captazione alla scintigrafia miocardica con metaiodobenzilguanidina (^{123}I -MIBG), che quantifica l'innervazione simpatica cardiaca postgangliare, che è ridotta nella DLB. I risultati della MIBG vanno interpretati alla luce dei possibili fattori confondenti, tra cui cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, diabete mellito, neuropatie periferiche e farmaci che possono causare una riduzione della captazione (30).

Un altro biomarker indicativo è la conferma polisomnografica del sonno REM senza atonia. La PSG si esegue con un poligrafo digitale e comprende l'elettrooculografia, l'elettroencefalografia, elettrocardiografia, elettromiografia dei muscoli mentali, tibiale destro e sinistro, la registrazione del flusso d'aria nasale, dello sforzo

respiratorio toracico e addominale, la saturazione dell'ossigeno, un microfono e una videografia digitale EEG-sincronizzata con telecamera. La dimostrazione con la polisonnografia del sonno REM senza atonia è auspicabile ogniqualvolta sia possibile poiché questo è un predittore altamente specifico della patologia. Se la PSG mostra un sonno REM senza atonia in un paziente con demenza e una storia di RBD, c'è una probabilità del 90 % che vi sia una sinucleinopatia alla base, sufficiente a giustificare una probabile diagnosi di DLB anche in assenza di altre caratteristiche fondamentali o di altri biomarcatori (31).

Grazie alla PSG si è potuto osservare inoltre che i pazienti con DLB presentano una significativa frammentazione del sonno e una riduzione del tempo di sonno totale e REM. (32).

I biomarkers di supporto sono invece biomarcatori coerenti con la DLB, che aiutano la valutazione diagnostica, ma senza una chiara specificità. Tra questi vi sono una conservazione relativa delle strutture del lobo temporale mediale alla TC/RM e una bassa captazione generalizzata alla scansione SPECT/PET perfusione/metabolismo.

Vi sono infine biomarcatori ricercabili nel fluido spinale: i livelli di α -sinucleina nel liquor sono risultati variamente aumentati, diminuiti o invariati nel DLB (33). Le ragioni di questi risultati contrastanti possono essere contaminazioni, per esempio con il sangue, o variazioni nell'acquisizione, elaborazione e analisi del liquor (34). Attualmente quindi, le misure del liquor non sono ancora in grado di discriminare tra DLB e altre patologie, come l'AD.

1.1.4. Diagnosi

I criteri per la diagnosi di DLB (2) richiedono la presenza di demenza, definita come un declino cognitivo progressivo di entità sufficiente a interferire con le normali funzioni sociali o lavorative, o con le consuete attività quotidiane. Una compromissione della memoria evidente o persistente può non verificarsi necessariamente nelle fasi iniziali, ma di solito è evidente con la progressione. I deficit nei test di attenzione, funzione esecutiva e capacità visuo-percettiva possono essere particolarmente evidenti e manifestarsi precocemente.

- Caratteristiche centrali: cognizione fluttuante con variazioni pronunciate dell'attenzione e della vigilanza; allucinazioni visive ricorrenti, in genere ben formate e dettagliate; disturbo del comportamento nel sonno REM, che può precedere il declino cognitivo; una o più caratteristiche spontanee del parkinsonismo, tra cui bradicinesia (definita come lentezza dei movimenti e diminuzione dell'ampiezza o della velocità), tremore a riposo o rigidità;

- Caratteristiche di supporto: forte sensibilità agli agenti antipsicotici; instabilità posturale; cadute ripetute; sincope o altri episodi transitori di mancata reattività; gravi disfunzioni autonome, ad esempio stipsi, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria; ipersonnia; iposmia; allucinazioni in altre modalità; deliri sistematici; apatia, ansia e depressione;

- Biomarkers di riferimento: ridotta captazione del trasportatore della dopamina nei gangli della base dimostrato con PET o SPECT, anomalie della scintigrafia miocardica con metaiodobenzilguanidina, conferma polisonnografica di RSWA (REM sleep without atonia);

- Biomarkers di supporto: relativa conservazione delle strutture del lobo temporale mediale alla TC o alla RM, bassa captazione generalizzata alla SPECT o alla PET, metabolismo con ridotta attività occipitale, attività a onde lente prominente sull'elettroencefalogramma con onde acute transitorie nel lobo temporale.

La DLB probabile può essere diagnosticata se sono presenti due o più caratteristiche centrali, con o senza la presenza di biomarkers di riferimento, o se è presente un'unica caratteristica centrale ma con uno o più biomarkers di riferimento. Non può essere diagnosticata sulla base dei soli biomarkers.

La DLB possibile può essere diagnosticata se è presente una sola caratteristica centrale senza evidenza di biomarkers, oppure se sono presenti uno o più biomarkers di riferimento ma non ci sono caratteristiche centrali.

La diagnosi di demenza a corpi di Lewy è meno probabile quando una malattia cerebrovascolare o altre patologie organiche sono sufficienti a spiegare una parte o la totalità dei segni e dei sintomi clinici e quando il parkinsonismo non compare fino alla demenza grave.

La Tabella 1 riassume i criteri diagnostici revisionati per la diagnosi di DLB.

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 visuosperceptual ability may be especially prominent and occur early.

Core clinical features (The first 3 typically occur early and may persist throughout the course.)

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.

Supportive clinical features

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.

Indicative biomarkers

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.

Supportive biomarkers

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.

Probable DLB can be diagnosed if:

- a. Two or more core clinical features of DLB are present, with or without the presence of indicative biomarkers, or
- b. Only one core clinical feature is present, but with one or more indicative biomarkers.

Probable DLB should not be diagnosed on the basis of biomarkers alone.

Possible DLB can be diagnosed if:

- a. Only one core clinical feature of DLB is present, with no indicative biomarker evidence, or
- b. One or more indicative biomarkers is present but there are no core clinical features.

DLB is less likely:

- a. 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
- b. If parkinsonian features are the only core clinical feature and appear for the first time at a stage of severe dementia.

Tabella 1: criteri revisionati per la diagnosi di probabile e possibile Demenza a corpi di Lewy (2)

1.1.5. Diagnosi differenziale

Le principali patologie confondenti lungo il percorso di diagnosi di DLB sono l'AD, la demenza vascolare, il Parkinson demenza (PDD), la degenerazione del lobo frontotemporale (FTLD), la paralisi sopranucleare progressiva (PSP), l'atrofia multisistemica (MSA), la degenerazione corticobasale (CBD), le malattie da prioni per le malattie cerebrali, la depressione ricorrente, la schizofrenia e i disturbi bipolari per le malattie psichiatriche.

La diagnosi differenziale più comune rimane l'AD, a causa di alcune somiglianze sia cliniche sia neuropsicologiche.

Molti sintomi della DLB sono simili a quelli dell'AD, soprattutto all'esordio della patologia: funzioni esecutive, memoria visiva, capacità visuo-costruttive e visuo-spaziali con debolezze per la memoria episodica, la memoria a breve termine e la memoria di lavoro, l'iniziazione verbale, la prassi, il linguaggio e la cognizione sociale (35).

La DLB e l'AD possono spesso essere associate. Infatti, l'87% dei pazienti con DLB presenta placche amiloidi corticali moderate o abbondanti (36). Pertanto, in pazienti con malattie AD/DLB, essendo la DLB mascherata, è più difficile da diagnosticare.

La DLB presenta alcune specificità cliniche, come illusioni o allucinazioni visive e fluttuazioni dell'attenzione, ma anche una particolare sensibilità ai neurolettici (9).

Nonostante la specificità diagnostica molto elevata di questi criteri (la specificità della DLB probabile è del 95,1% nelle fasi iniziali e dell'88% in quelle tardive) (37), la loro sensibilità rimane bassa (32%) nella DLB pura o ancora più bassa (12%) se associata ad AD (38). Di conseguenza, la DLB è ancora una malattia ampiamente sottodiagnosticata, motivo per cui sono in studio nuovi biomarcatori.

L'esame di imaging più utilizzato in diagnosi differenziale è la Risonanza Magnetica cerebrale (39): il suo interesse principale è quello di escludere una possibile lesione cerebrale (tumore cerebrale, sequela emorragica). L'esistenza di una lesione vascolare ischemica non deve impedire la diagnosi di DLB, queste possono essere presenti contemporaneamente (40). L'atrofia focale non orienta chiaramente la diagnosi di DLB, anche se l'atrofia ippocampale sarà generalmente discreta o addirittura assente, e l'atrofia insulare potrebbe essere indicativa nel contesto dei pazienti con MCI.

Per quanto riguarda invece la demenza a corpi di Lewy e la demenza della malattia di Parkinson è la sequenza temporale dei sintomi a guidare la diagnosi differenziale: nella demenza a corpi di Lewy, la demenza si sviluppa prima o entro un anno dal parkinsonismo spontaneo, mentre nella demenza della malattia di Parkinson, la demenza si sviluppa nel contesto della malattia di Parkinson conclamata, cioè almeno un anno dopo la comparsa del parkinsonismo. Sebbene sia i pazienti con DLB che quelli con PDD presentino deficit nella velocità di elaborazione e nella funzione esecutiva e visuo-spaziale nei profili neuropsicologici, nella fase iniziale della demenza i pazienti con DLB hanno prestazioni peggiori nei test di attenzione, funzioni esecutive e abilità costruttive rispetto ai pazienti affetti da PDD (41) e presentano anche un declino più rapido delle funzioni cognitive. Al contrario, allo stadio di demenza lieve, i sintomi motori sono più avanzati nella PDD che nella DLB. Il sottotipo motorio della PDD è simile a quello della DLB, con caratteristiche di instabilità posturale e difficoltà di deambulazione (PIGD) più comuni rispetto al tremore dominante (TD). Tuttavia, la sostituzione della L-dopa è meno efficace nella

DLB rispetto alla PD (42).

I corpi di Lewy sono il fulcro della patologia sia nella DLB che nella PDD. Essi coinvolgono quasi sempre il sistema limbico nei pazienti con DLB e il coinvolgimento dell' α -sinucleina nello striato può essere maggiore nella DLB, mentre la perdita neuronale nella substantia nigra è stata segnalata come maggiore nei pazienti con PDD (43).

La patologia da β -amiloide è più comune nei pazienti con DLB e può essere un potenziale biomarcatore per distinguere tra DLB e PDD (44).

Poiché la PDD condivide con la DLB molte caratteristiche cliniche e patologiche di base, la regola di 1 anno che distingue tra DLB e PDD può essere difficile da applicare in ambito clinico; entrambi i fenotipi clinici possono essere considerati collettivamente sottocategorie dell' α -sinucleinopatia (45).

1.1.6. Prognosi

La sopravvivenza dei singoli pazienti dopo una diagnosi di DLB è difficile da prevedere, soprattutto a causa delle fragilità e delle comorbilità che sono comuni negli anziani e che contribuiscono a creare un profilo di rischio complesso per la mortalità. La letteratura mostra un buon accordo sui principali fattori di rischio per una mortalità più precoce, che includono il sesso maschile, l'età più elevata all'esordio, il maggior carico di condizioni di co-morbilità e la compromissione funzionale (46).

Studi autoptici hanno cercato di definire la sopravvivenza nelle persone con DLB, con stime che vanno da 1,8 a 9,5 anni (47).

La letteratura indica una prognosi meno favorevole nella DLB, con un declino

cognitivo accelerato, una durata di vita più breve e un aumento dei ricoveri in casa di cura. È probabile che tra i fattori causali di questi problemi vi siano la maggiore prevalenza e la comparsa più precoce dei sintomi neuropsichiatrici nella DLB e un'eventuale diagnosi tardiva (48).

Per i pazienti affetti da demenza, in ogni caso, la misura di outcome più significativa risulta essere la qualità della vita (QoL) piuttosto che la durata di sopravvivenza.

1.1.7. Terapia

Sebbene non esistano farmaci ufficialmente approvati per il trattamento della DLB negli Stati Uniti o nell'Unione Europea, il Donepezil è approvato per l'uso nella DLB in Giappone e nelle Filippine.

Sono in uso diversi farmaci sintomatici:

- Esistono buone prove a sostegno dell'uso degli Inibitori della colinesterasi nella DLB per il trattamento dei deficit cognitivi e comportamentali (49).
- Il beneficio della Memantina si limita al miglioramento dell'impressione clinica globale di cambiamento (50), ma la mancanza di benefici cognitivi può essere dovuta alle piccole dimensioni del campione.
- Il parkinsonismo della DLB è difficile da trattare a causa degli effetti collaterali psichiatrici associati all'uso della Levodopa, ma uno studio clinico di fase 2 ha dimostrato il beneficio dell'uso della Zonisamide come aggiunta a basse dosi di Levodopa (51).
- L'agitazione nella DLB deve spesso essere gestita con basse dosi di Antipsicotici Atipici (52), ma la dose dovrebbe essere limitata a causa degli effetti collaterali motori.

Studi recenti hanno dimostrato che basse dosi di Acido Valproico possono essere utilizzate in aggiunta a farmaci come la Quetiapina per gestire l'agitazione nella DLB (53).

- Il Clonazepam si è dimostrato utile nella prevenzione delle lesioni e nella gestione dei disturbi del sonno nei pazienti con RBD e DLB (54).

Diversi nuovi farmaci sono attualmente in fase di sperimentazione clinica come potenziali agenti terapeutici modificanti la malattia per i pazienti con DLB, tra cui l'Ambroxolo (55) e gli Inibitori della fosfodiesterasi-1 (56).

1.2 Profilo cognitivo del paziente con DLB

La valutazione del profilo cognitivo nella DLB non dovrebbe basarsi su test che valutano prevalentemente il linguaggio e la memoria tralasciando in parte gli altri domini cognitivi, e il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) sembra essere uno strumento utile per rilevare le difficoltà cognitive e la progressione verso la demenza.

La DLB moderata è generalmente associata a deficit importanti nei test di funzione esecutiva (57), mentre, a differenza dell'AD, la memoria episodica verbale e le abilità di denominazione rimangono risparmiate (58). Inoltre, numerosi studi hanno evidenziato una compromissione visuo-percettiva e visuo-spaziale (59). Infine, anche l'attenzione è compromessa, con una riduzione delle capacità di attenzione sostenuta e un aumento delle fluttuazioni attentive (60).

La compromissione di domini diversi dalla memoria (ad esempio, funzione esecutiva, abilità visuo-spaziali) ha maggiori probabilità di progredire verso la DLB rispetto al decadimento cognitivo lieve relativo a un singolo dominio (MCI) (61). In

uno studio, i ricercatori hanno valutato la cognizione nella DLB lieve e molto lieve (62) e si è riscontrato che la DLB molto lieve era associata a una compromissione delle capacità attentive/esecutive, visuo-spaziali, visuo-costruttive e di denominazione, nonché a difficoltà nel recupero della memoria episodica. Con la progressione verso la DLB lieve, invece, si riscontra un aumento della compromissione della funzione esecutiva, con conseguente riduzione delle prestazioni nei test di inibizione, flessibilità mentale e iniziazione verbale.

La compromissione sulla base dei test che valutano la memoria visiva, la funzione esecutiva e le abilità visuo-costruttive è presente fin dalle prime fasi della malattia. Inoltre, sono state evidenziate alcune debolezze cognitive: i pazienti hanno ottenuto risultati più scarsi nei test che valutano il recupero della memoria episodica, la memoria a breve termine e la memoria di lavoro, l'iniziazione verbale, la prassia, il linguaggio, le abilità visuospatiali e la cognizione sociale. Nella DLB prodromica, le difficoltà e le debolezze cognitive sembrano diffuse; tuttavia, sembra che le difficoltà nelle abilità visive corticali e nelle abilità esecutive siano le principali e probabilmente spiegano almeno in parte i disturbi cognitivi osservati nei test neuropsicologici (35).

Le fluttuazioni sono una delle caratteristiche principali della DLB e sono presenti nella maggior parte dei pazienti (63). Il termine viene utilizzato per descrivere le variazioni spontanee delle capacità cognitive, di vigilanza o di attenzione (2). Vi è uno spettro molto ampio, che va da cambiamenti molto marcati, spesso descritti come delirio, a lievi episodi di ridotta reattività e si alternano a periodi con prestazioni cognitive quasi normali. La durata e l'andamento delle fluttuazioni possono essere molto variabili, da episodi molto brevi che durano da minuti a ore, a episodi più

lunghi che durano giorni. Pertanto, è improbabile che questi vengano notati dal medico nel corso di un singolo incontro clinico, ma potrebbero potenzialmente portare a risultati diversi, ed eventualmente a miglioramenti nel corso del tempo in valutazioni consecutive. Le fluttuazioni non tendono a seguire un ritmo diurno e diverse forme di fluttuazioni, sia in termini di durata che di gravità, possono verificarsi nello stesso paziente (64). Questo si riflette anche nella valutazione longitudinale della cognizione nei pazienti con DLB nel corso del tempo. È stato descritto che i pazienti con patologia a corpi di Lewy hanno una maggiore variazione del declino cognitivo medio annuo (65), anche con miglioramenti dei punteggi ai test cognitivi a distanza di anni dal punteggio basale.

1.3 Anomalie elettroencefalografiche nel paziente con DLB

L'elettroencefalogramma (EEG) è attualmente un biomarcatore di supporto nella diagnosi di DLB. Le anomalie EEG sono spesso aspecifiche della DLB; il rallentamento delle attività EEG può essere causato da altre malattie neurodegenerative, encefalopatie tossiche o metaboliche, infezioni del sistema nervoso centrale, farmaci sedativi e sonnolenza (66).

I pazienti con DLB presentano un'alterazione dell'attività di fondo dell'EEG, caratterizzata da frequenze dominanti (DF) in bande inferiori a quelle alfa (cioè pre-alfa, theta, delta) con variabilità delle DF (DFV) $>1,2$ Hz, frequenza di picco (FP) pre-alfa in $>40\%$ delle epoche EEG analizzate e FP alfa in $<32\%$. Vi è inoltre la presenza di una specifica banda theta veloce, denominata pre-alfa, che è stata ritenuta particolarmente specifica per la diagnosi di DLB in un precedente studio di coorte

La figura 3 mostra le tipiche alterazioni EEG nei pazienti con DLB (68).

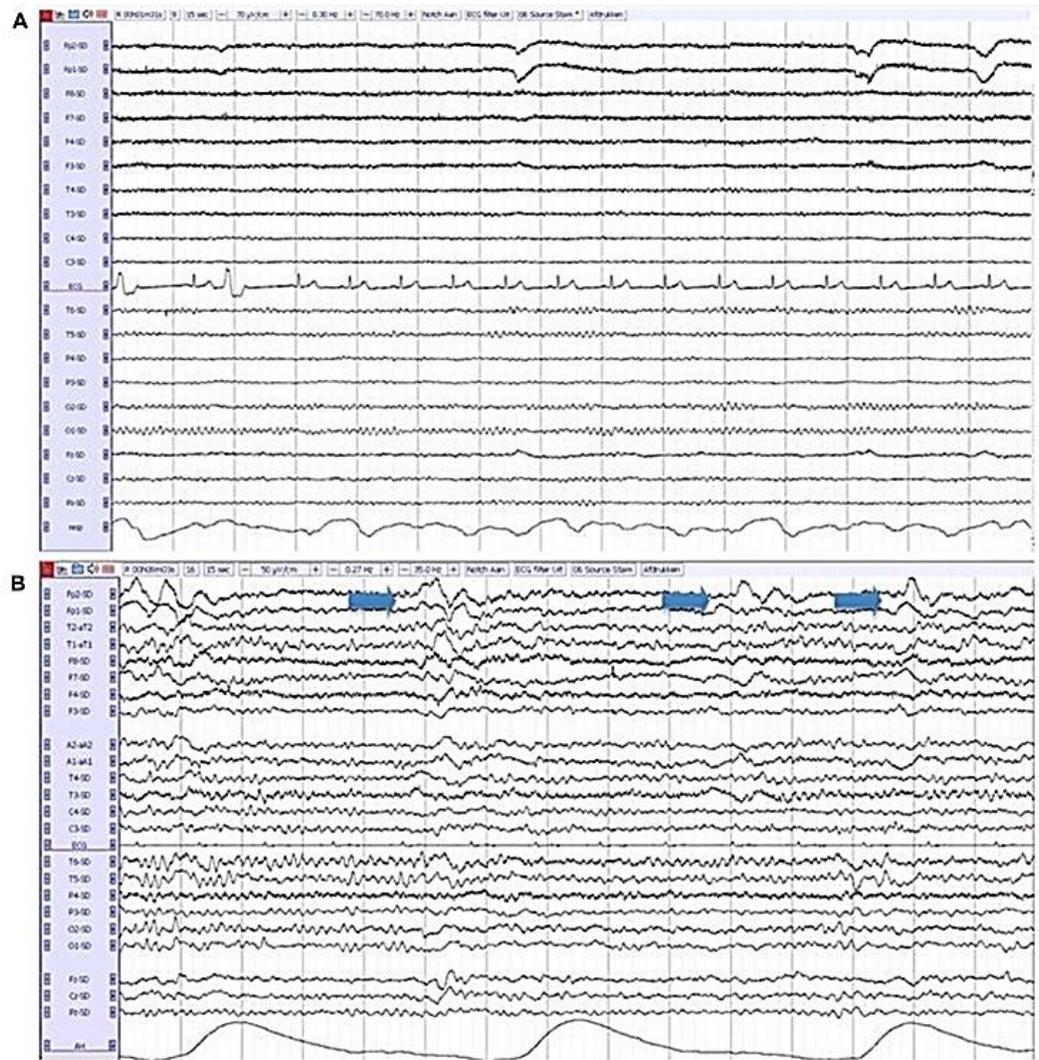


Figura 3: L'EEG in alto mostra un tracciato sostanzialmente normale in un paziente con AD (a). In basso l'EEG di un paziente con DLB che mostra un rallentamento diffuso e attività delta in sede frontale (frontal intermittent rhythmic delta activity, FIRDA, indicati dalle frecce blu) (b) (68)

Una possibile spiegazione fisiopatologica della peculiare comparsa di un ritmo teta veloce dominante nei pazienti con DLB si basa sul ruolo dei neuroni talamici, nella genesi di diversi stati oscillatori, tra cui le transizioni durante il normale ciclo sonno-

veglia e i miglioramenti cognitivi acuti, come il miglioramento della memoria di lavoro e attenzione sostenuta (69).

Ci sono alcune situazioni, come le sindromi da deafferentazione, in cui un insieme di neuroni nel talamo mostra una bassa ritmicità in una banda theta veloce in uno stato cerebrale altrimenti sveglio. In questi casi, uno stato disritmico in una porzione del sistema talamocorticale è intrappolato in un'attività simile a quella di un fuso, mentre il resto del sistema rimane nel consueto stato di veglia (70). Esiste quindi una stretta relazione tra l'attività di specifici neuroni talamici, i loro ritmi associati e i diversi stati di coscienza. È interessante notare che i pazienti affetti da DLB presentano sintomi specifici caratterizzati da annebbiamento della coscienza (cognizione fluttuante) (45), disturbi del sonno (dissociazione mente-corpo), allucinazioni visive (dissociazione intra-mentale) (71), che sono stati tutti dimostrati essere associati ad anomalie dei nuclei talamici o della connettività talamo-corticale (10).

Si pensa che il ritmo theta veloce (pre-alfa) sia generato nei nuclei del pulvinar mediali, che sono connessi con la corteccia parieto-occipitale, le stesse regioni coinvolte nella genesi di specifici sintomi clinici, come ad esempio le allucinazioni visive (72), e che mostrano la presenza di specifici ritmi EEG, confermando così un ruolo importante delle disfunzioni delle connessioni talamo-corticali nella genesi delle caratteristiche cliniche della DLB. Esistono anche prove che il ritmo dominante posteriore sia mediato dall'acetilcolina, poiché l'iniezione di scopolamina induce il rallentamento del ritmo dominante nei controlli sani. La DLB è associata a una marcata degenerazione del nucleo basale di Meynert (NBM) e del nucleo peduncolopontino (PPN), nuclei che forniscono la

maggior parte dell'impulso colinergico alla corteccia e al talamo, rispettivamente. Pertanto, la mancanza di un normale ritmo dominante di frequenza alfa nella DLB può essere un marcatore della disfunzione colinergica associata alla disritmia talamocorticale (73). Tuttavia, la disritmia talamocorticale può anche essere correlata a carenze noradrenergiche e serotoninergiche, essendo implicata nella depressione, nella schizofrenia e nei disturbi ossessivo-compulsivi (74). Anche alcuni sintomi, come il deterioramento cognitivo (75), le fluttuazioni cognitive e le allucinazioni visive (76), sono correlati al deficit colinergico. Il rallentamento dei ritmi di fondo, quantificato da un livello più basso di alfa e più alto di delta, sembra essere correlato a un deterioramento cognitivo più grave (77) e la variabilità della frequenza dominante può essere associata a fluttuazioni cognitive (78).

Le anomalie EEG specifiche della DLB sono state correlate con i punteggi cognitivi, in particolare con il Mini Mental State Examination (MMSE), confermando che una maggiore compromissione cognitiva fosse legata a una maggiore alterazione del pattern EEG. È da notare, tuttavia, che le anomalie EEG anteriori erano già evidenti in presenza di punteggi MMSE elevati (79).

L'EEG può essere utile anche nella **diagnosi differenziale** tra la DLB e altre patologie neurodegenerative, in particolare l'AD. Il dato EEG più coerente che differenzia la DLB dall'AD sembra essere il rallentamento del ritmo di fondo. Il rallentamento della frequenza dominante interessa tutte le regioni cerebrali, anche se il rallentamento del ritmo posteriore ha una resa diagnostica maggiore nel differenziare la DLB dall'AD. Il ritmo di fondo dominante è prevalentemente

nell'intervallo alfa nell'AD, mentre tende a essere più basso (pre-alfa o theta elevato) nella DLB. Ciò si riflette anche nelle analisi quantitative dell'EEG (QEEG), con il consenso di molti studi che indicano un aumento della potenza theta/delta, una diminuzione della potenza alfa/beta e, di conseguenza, un rapporto ridotto tra alfa/beta e theta/delta. Un cut-off di frequenza dominante di <8 Hz può differenziare la DLB dall'AD nell'85-100% dei pazienti (80).

Il rallentamento della frequenza dominante nella DLB rispetto all'AD è evidente fin dallo stadio di MCI e persiste come caratteristica differenziale nello stadio di demenza lieve o moderata. In stadi corrispondenti di demenza con punteggi MMSE comparabili, le frequenze dominanti sono riportate come più lente nella DLB rispetto all'AD. Come avviene nell'AD, le frequenze dominanti si trovano all'interno dell'intervallo alfa nella fase lieve-moderata, con un rallentamento che si verifica con il progredire della demenza (81).

I gruppi DLB e AD differiscono per i valori di DF, FP pre-alfa e FP alfa in tutte le derivazioni esplorate (anteriore, posteriore e temporale) e per i valori di DFV solo nelle derivazioni posteriori. L'analisi discriminante lineare applicata alle variabili EEG ha indicato che la migliore variabile discriminante tra i pazienti DLB e AD era il FP in banda alfa in tutte le derivazioni esplorate (80).

In sintesi, quindi, un EEG normale depone fortemente a sfavore di una diagnosi di DLB; più del 90% dei pazienti con DLB presenta anomalie diffuse, mentre si stima che il 5-10% dei pazienti con AD abbia un EEG anormale (68).

Oltre alla diagnosi, l'EEG può avere un ruolo anche nella **prognosi** e nella previsione della risposta al trattamento. Il trattamento della disfunzione colinergica nella DLB

con inibitori della colinesterasi può migliorare la funzione cognitiva globale, le fluttuazioni cognitive, le allucinazioni e le attività della vita quotidiana (82). Tuttavia, la risposta agli inibitori della colinesterasi è variabile e solo la metà dei pazienti ne beneficia (83). L'EEG quantitativo, come misura dell'attività elettrocorticale, può essere sensibile alla misurazione della funzione colinergica e di conseguenza all'intervento farmacologico (84).

Considerando quindi le numerose evidenze che nella DLB l'attività di fondo è generalmente rallentata, e la frequenza dominante è spesso in un intervallo di frequenza più basso dell'alpha, numerosi ricercatori hanno incominciato a chiedersi se fosse corretto utilizzare le classiche bande di frequenza theta (4-8 Hz) ed alpha (8-12 Hz). Infatti, è stato proposto che il punto di transizione tra la banda theta e la banda alpha possa modificarsi nei pazienti affetti da malattia neurodegenerativa del SNC, in particolar modo l'AD. Pertanto, è stato proposto il concetto di 'frequenza di transizione individuale'(TF), che rappresenterebbe esattamente il punto di frequenza di passaggio tra le frequenze lente e l'intervallo di frequenze che includono il ritmo dominante posteriore, che infatti può essere più lento del classico intervallo dell'alpha.

Le metodiche comunemente utilizzate sono però difficilmente applicabili in ambito clinico in particolare nei pazienti affetti da deterioramento cognitivo a causa della necessità di registrare almeno due tracciati EEG (metodo di Klimesh). Recentemente, è stato proposto un algoritmo per il calcolo automatico della frequenza di transizione individuale (*Transfreq*) che ha mostrato una migliore correlazione con il declino cognitivo valutato tramite MMSE in pazienti con MCI e Malattia di Alzheimer

rispetto ad altre metodiche utilizzate tradizionalmente come il metodo di Klimesch e il metodo del minimo (85).

2. Scopo dello studio

L'elettroencefalogramma (EEG) è attualmente un biomarcatore di supporto nella diagnosi di DLB (2) in quanto vi può essere un'attività a onde lente prominente con rallentamento del ritmo di fondo in banda pre-alfa (<8 Hz). Tali alterazioni possono essere analizzate con metodiche QEEG e sembrano correlare con il deterioramento cognitivo e con alcune caratteristiche cliniche che si riscontrano nei pazienti affetti da DLB (76). Tuttavia, la maggior parte degli studi ad oggi si è concentrata sulle analisi spettrali di tracciati EEG a 19 canali e usando bande di frequenze standard, con ampia variabilità di risultati (86). Infatti, alcuni studi recenti hanno mostrato che la frequenza di transizione individuale (TF) è in grado di differenziare con una buona accuratezza pazienti con DLB, AD e controlli sani (76) e (87), meglio rappresentando la variabilità inter-individuale dei soggetti, soprattutto se affetti da una patologia neurodegenerativa. Scopo del presente lavoro è andare ad osservare se le caratteristiche elettroencefalografiche acquisite con metodiche di EEG ad alta densità (HD-EEG) e utilizzando un algoritmo per la quantificazione automatica della frequenza di transizione individuale (85) in pazienti affetti da DLB possano essere associate con la gravità del deterioramento cognitivo e con le varie caratteristiche cliniche tipiche della DLB.

3. Materiali e metodi

Il presente è uno studio retrospettivo cross-sectional. Sono stati studiati pazienti consecutivi che afferivano al centro Disturbi Cognitivi e Demenze dell'Ospedale policlinico San Martino.

I criteri di inclusione sono stati la diagnosi di DLB secondo i criteri diagnostici revisionati di McKeith del 2017 (2) oltre all'esecuzione della visita neuropsicologica e di EEG ad alta densità (HD-EEG) eseguiti al massimo a due mesi di distanza l'uno dall'altro. Sono stati inclusi pazienti a qualsiasi stadio di malattia, sia prodromica (88) che avanzata.

I criteri di esclusione dallo studio sono stati: evidenza di qualsiasi malattia neurologica e psichiatrica clinicamente significativa come le altre forme di demenza, l'ictus, il trauma cranico maggiore ed i tumori cerebrali; storia di epilessia (ad eccezione dell'epilessia dell'infanzia); malattia polmonare, gastrointestinale, renale, epatica, endocrina o cardiovascolare clinicamente significativa e attiva o disturbi metabolici.

I pazienti presi in esame, avevano effettuato la valutazione neuropsicologica lo stesso giorno o il giorno successivo rispetto all'EEG. La valutazione neuropsicologica includeva la valutazione di: Mini-Mental State Examination (MMSE), Geriatric Depression Scale (GDS), test di fluenza fonemica e semantica, stroop color e stroop color word per esaminare l'attenzione selettiva, digit span e Corsi span per valutare la memoria a breve termine verbale e visuo-spaziale, Trail-making test parte A e parte B (TMA, TMB) e l'indicativa differenza tra le tempistiche dei due per valutare le funzioni esecutive (TMT B-A), symbol-digit per vagliare l'attenzione e la memoria di lavoro, clock drawing test per misurare le funzioni esecutive e le abilità prassico-costruttive e

visuospaziali, prassia semplice e prassia costruttiva, test di Rey con riproduzione immediata e differita per valutare la memoria visuospaziale. Ai fini di questo lavoro preliminare è stato preso in considerazione per le analisi statistiche solo il valore dell'MMSE.

I pazienti presi in esame sono stati sottoposti a HD-EEG. L'HD-EEG è un elettroencefalogramma registrato con un elevato numero di elettrodi, generalmente compreso tra 64 e 256; la combinazione con sofisticati algoritmi di elaborazione del segnale sta trasformando sempre più l'EEG in una potenziale modalità di neuroimmagine (88). Recenti studi sull'EEG hanno dimostrato la possibilità di tracciare le dinamiche della connettività funzionale a riposo (89) e durante i compiti cognitivi (90). Inoltre, alcuni studi hanno riportato il potenziale utilizzo dei dati HD-EEG in alcune condizioni patologiche, come la localizzazione di network epilettogeni e lo studio del declino cognitivo nelle malattie neurodegenerative (91).

Per quanto riguarda la registrazione dei segnali elettrofisiologici nel nostro campione, tutti i pazienti con DLB sono stati sottoposti ad un HD-EEG a 64 canali in stato di veglia rilassata, in tarda mattinata per ridurre al minimo la sonnolenza. Per ogni sessione, il protocollo di acquisizione consisteva in circa 20 minuti di stato di riposo suddivisi in registrazione ad occhi aperti, durante l'iperventilazione e a occhi chiusi. È stato utilizzato il sistema Galileo (EBNeuro, Firenze, IT) per acquisire segnali con banda passante 0.3-100 Hz, a una frequenza di campionamento di 512 Hz. Gli elettrodi sono stati posizionati secondo il Sistema Internazionale 10-10, dove l'elettrodo di riferimento

e la terra erano rispettivamente Fpz e Oz. È stato registrato contemporaneamente un elettrooculogramma orizzontale per monitorare i movimenti oculari con gli stessi parametri di registrazione EEG. Le impedenze degli elettrodi sono state attentamente monitorate e mantenute al di sotto dei 5 KOhm. Un tecnico EEG ha monitorato la sessione di registrazione per mantenere un livello costante di vigilanza sul paziente, prevenire il sonno e preservare un'elevata qualità del segnale durante l'intera sessione di registrazione. Per ogni paziente è stata selezionata la condizione di occhi chiusi per le analisi successive.

4. Analisi statistiche

I dati ottenuti dalle registrazioni HD-EEG dei pazienti analizzati nel corso dello studio sono stati sottoposti a preprocessing. Il procedimento seguito è riassunto nei seguenti punti:

1. rimozione di canali non EEG e dei canali EEG A1, A2 (mastoidi);
2. montaggio standard 10-20 utilizzando la cuffia rappresentata in figura 4;

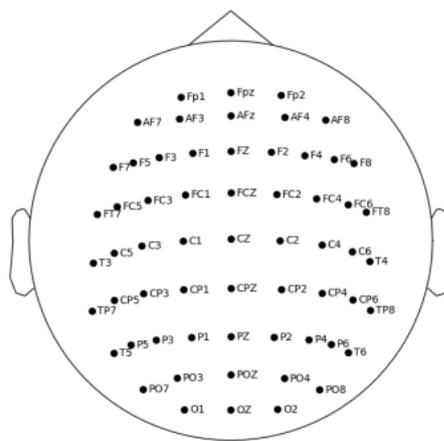


Figura 4: Montaggio standard 10-20.

3. selezione degli intervalli temporali e concatenamento di questi intervalli;
4. filtraggio fra 1 e 40 Hz;
5. rimozione dei bad channels (canali EEG rumorosi);
6. interpolazione dei bad channels;
7. referenza media;
8. independent component analysis (ICA), si tratta di un metodo per estrarre singoli segnali da un insieme di dati. In questo contesto è stato usato per decomporre il segnale

multivariato nelle sorgenti e rimuovere manualmente le componenti che sembravano rappresentare artefatti e/o rumore proveniente dal mal posizionamento dei canali.

A partire dal segnale EEG preprocessato, è stato poi calcolato lo spettro $P_i(f)$, in funzione delle frequenze f e per ogni sensore.

Infine, a partire dagli spettri $P_i(f)$, sono state calcolate alcune features spettrali. In particolare, la transition frequency (TF) è stata determinata utilizzando l'algoritmo *transfreq*, inoltre sono stati calcolati l'Individual Alpha Peak (IAP), le frequenze medie e mediane e le potenze delle bande delta, theta, alpha e beta (sia individuali utilizzando la TF calcolata tramite *transfreq*, sia per le definizioni standard). Le definizioni standard delle bande sono:

- Delta 1-4 Hz
- Theta 4-7 Hz
- Alpha 8-12 Hz
- Beta > 12 Hz

Le definizioni individuali sono state calcolate come segue:

- Delta = [max (1, TF-4) TF-2]
- Theta = [TF-2, TF]
- Alpha = [TF, IAP+2]
- Beta = [IAP+2, 30].

Le varie caratteristiche cliniche, ossia le fluttuazioni cognitive, le allucinazioni e gli RBD, sono state valutate come variabili binarie in base alla loro presenza o meno; il parkinsonismo è stato valutato in base ai valori dell'UPDRS III ed è stato trasformato in una variabile binaria secondo la seguente definizione: parkinsonismo assente = 0 se UPDRS < 6; parkinsonismo presente = 1 se UPDRS ≥ 6.

Per quanto riguarda il profilo cognitivo è stato utilizzato per le analisi statistiche il valore dell'MMSE.

Per eseguire un confronto tra le varie caratteristiche cliniche e le principali features spettrali è stata effettuata una correlazione di Pearson.

Valori di p inferiori a 0.05 sono stati considerati significativi.

5. Risultati

5.1 Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione in esame

Dei 33 pazienti presi in esame, 23 erano convertiti a DLB, mentre 10 erano in fase di malattia prodromica (MCI senza demenza). 29 erano in possesso di una visita neuropsicologica effettuata nello stesso periodo della registrazione dell'EEG, di questi 20 avevano effettuato la valutazione neuropsicologica lo stesso giorno o il giorno successivo rispetto all'EEG.

La Tabella 2 mostra le caratteristiche demografiche della popolazione presa in esame.

Sono stati studiati 33 pazienti, di cui 23 soggetti di sesso maschile (70%) e 10 soggetti di sesso femminile (30%), con un'età media di 77,76 anni al momento delle valutazioni considerate nel corso dello studio (deviazione standard 6,02). I pazienti avevano una scolarità media di 9,21 anni (deviazione standard 4,34).

La Tabella 3 mostra le caratteristiche cliniche della popolazione studiata.

<i>Caratteristiche demografiche</i>	
Maschi	23 (70%)
Femmine	10 (30%)
Età	77,76±6,02
Educazione	9,21±4,34

Tabella 2: caratteristiche demografiche della popolazione studiata.

<i>Caratteristiche cliniche</i>	
MMSE	22,19 ± 3,98
UPDRS III	17,52 ± 13,07
% UPDRS III > 6	78,8
% Fluttuazioni	27,3
% Allucinazioni	66,7
% RBD	57,6

Tabella 3: caratteristiche cliniche della popolazione studiata.

Gli istogrammi in figura 5 e figura 6 mostrano le distribuzioni rispettivamente dell'MMSE e dell'UPDRS III nella popolazione presa in esame.

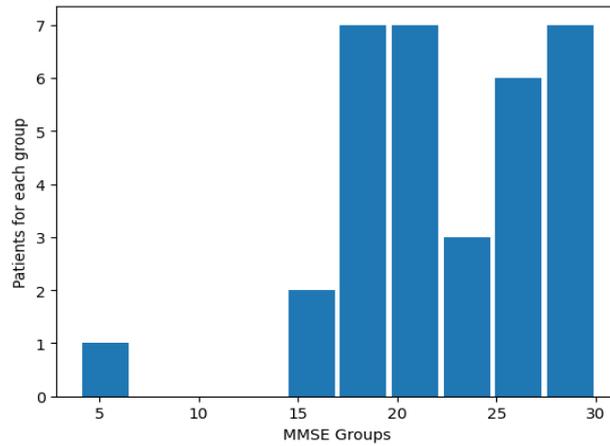


Figura 5: distribuzione MMSE nella popolazione

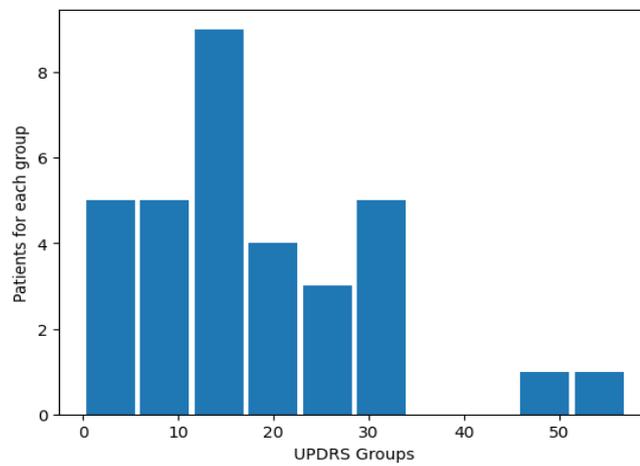


Figura 6: distribuzione UPDRSIII nella popolazione.

La figura 7 mostra invece le intersezioni fra le variabili cliniche binarie, vale a dire le fluttuazioni (flu), allucinazioni (hal), RBD (rbd) e UPDRS binario (uprds).

In particolare, la figura si può leggere nel seguente modo:

- Nell'istogramma orizzontale (intersection size), ogni colonna corrisponde a una delle possibili combinazioni tra le 4 features cliniche e l'altezza della colonna è data dal numero di pazienti caratterizzati da tale combinazione di features.
- Ogni cella nella griglia sotto l'istogramma verticale è colorata in nero nel caso di feature positiva (presenza del sintomo) o in grigio in caso di feature negativa (assenza del sintomo). Ogni riga della griglia è riferita a una variabile clinica mentre ogni colonna evidenzia una certa combinazione delle variabili cliniche considerate.
- Nell'istogramma orizzontale, ogni colonna rappresenta il numero totale di volte per cui una certa variabile compare (positivamente) nelle combinazioni considerate.

Da questa figura si può evincere che, come atteso, la maggior parte dei soggetti aveva almeno due caratteristiche cliniche (87.9%), con il 48.5% dei pazienti con due caratteristiche, mentre il 39.4% dei pazienti ne aveva tre o quattro.

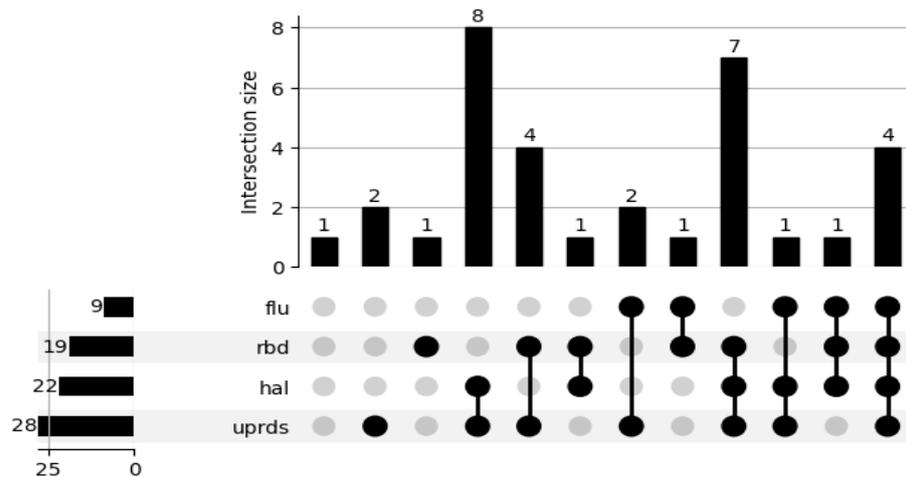


Figura 7: intersezioni fra le variabili cliniche binarie.

5.2 Features HD-EEG della popolazione presa in esame

Dei 33 pazienti presi in esame, tutti sono stati sottoposti a un HD-EEG.

Dall'analisi dei tracciati HD-EEG presi in esame, sono stati ottenuti alcuni istogrammi che descrivono le caratteristiche elettroencefalografiche dei pazienti studiati. I suddetti grafici, riportati nelle figure 8, 9 e 10, descrivono la distribuzione della transition frequency, la distribuzione dell'individual alpha peak e la distribuzione della frequenza

media nella popolazione in esame. Da questi grafici si evince come l'attività dominante posteriore presenti uno shift verso le frequenze più basse del convenzionale range 8-12 Hz.

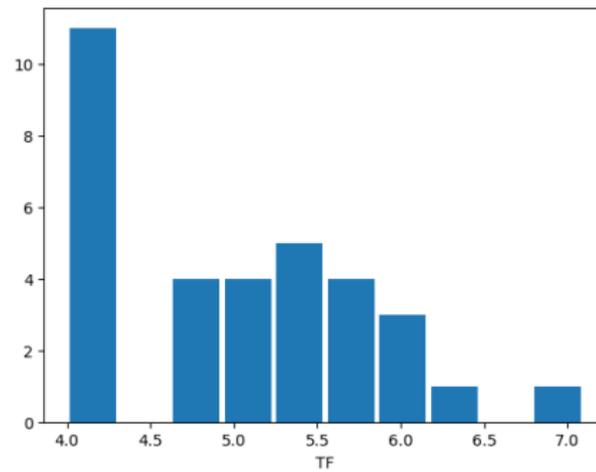


Figura 8: distribuzione della transition frequency.

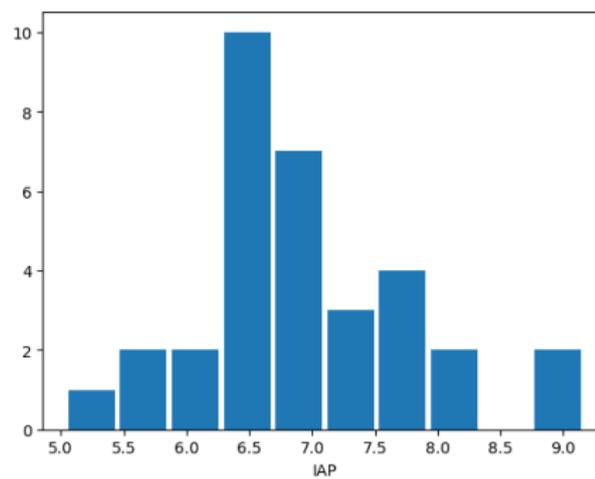


Figura 9: distribuzione dell'individual alpha peak.

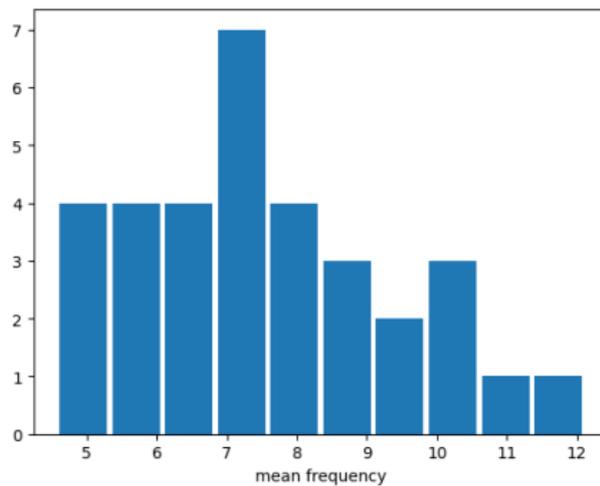


Figura 10: distribuzione della frequenza media.

Sono poi state ottenute le potenze delle bande delta, theta, alpha e beta sia nel caso individuale che per le definizioni standard di suddette bande.

Nelle figure 11 e 12 sono mostrate le distribuzioni delle potenze relative nelle bande delta, theta e alpha definite, rispettivamente, a livello individuale e a livello standard. La potenza relativa in una banda viene calcolata come la somma sulle frequenze della banda dello spettro $S(f)$, avendolo prima normalizzato. La potenza relativa viene definita come il rapporto fra la potenza assoluta nella banda e la potenza totale, di conseguenza la potenza relativa è un numero, spesso indicato in percentuale.

5.3 Analisi descrittiva di dati clinici e spettrali

Nella figura 13 osserviamo la correlazione tra TF e IAP, con Spearman coefficient = 0.58, $p_value = 0.0003$. *Transfreq* correla positivamente con lo IAP ($r = 0,58$, $p < 0,001$).

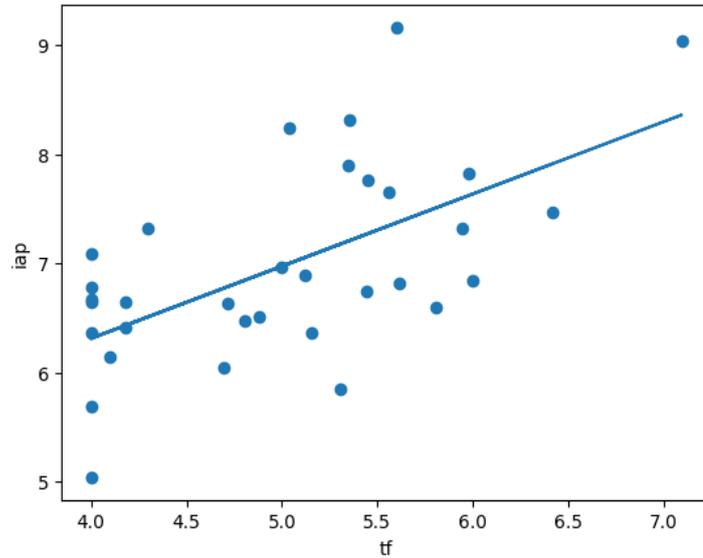


Figura 11: correlazione TF-IAP ($r=0.58$, $p=0.0003$).

Nella figura 14 osserviamo la correlazione tra MEF e UPRDS, con Spearman coefficient = -0.41, $p_value = 0.02$.

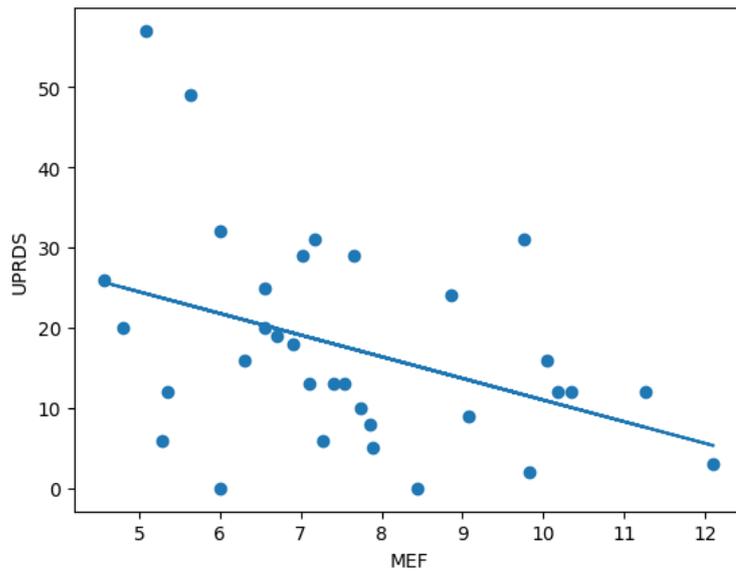


Figura 12: correlazione MEF-UPRDS ($r=-0,41$, $p=0,02$)

Nella figura 15 osserviamo la correlazione tra la potenza theta individuale e l'UPRDS-III con Spearman coefficient = 0.38, p_value = 0.03.

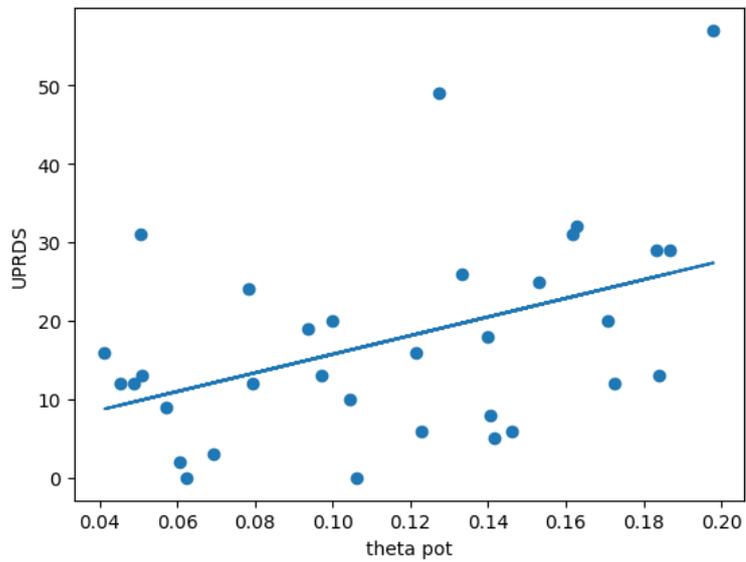


Figura 13: correlazione theta pot – UPRDS ($r=0,38$, $p=0,03$).

Nella figura 16 osserviamo la correlazione tra la potenza beta individuale e l'UPRDS-III con Spearman coefficient = -0.36, p_value = 0.04.

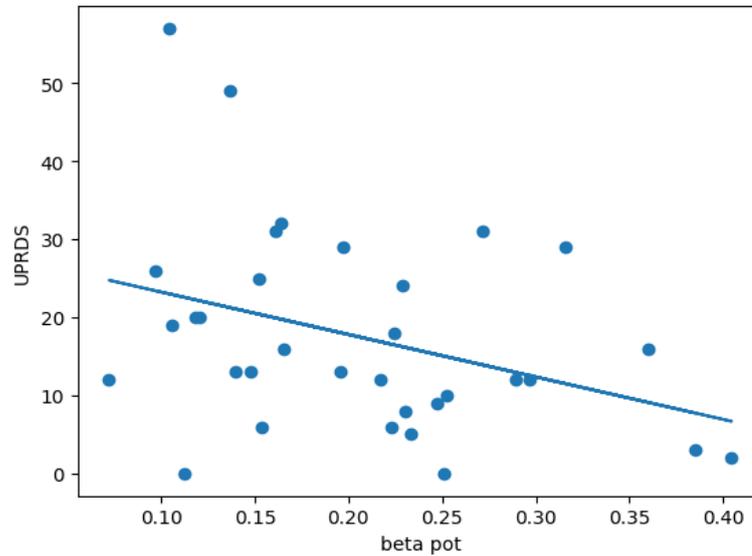


Figura 14: correlazione beta pot – UPRDS ($r=-0.36$, $p=0.04$).

Nella figura 17 osserviamo la correlazione tra la potenza beta standard e l'UPRDS-III con Spearman coefficient = -0.4, p_value = 0.02.

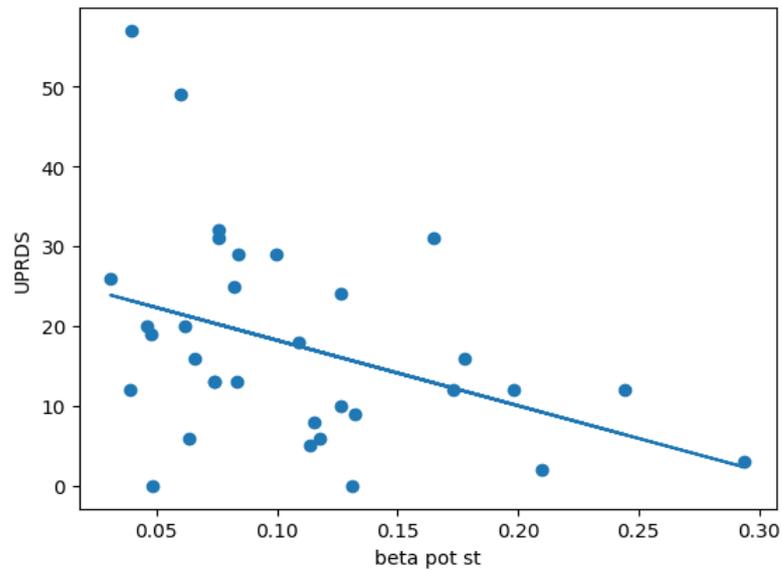


Figura 15: correlazione beta pot standard – UPRDS ($r=-0.4$, $p=0.02$).

Riassumendo, i valori UPDRS-III correlano positivamente con la potenza theta individuale ($r = 0,38$, $p = 0,03$) e negativamente con la potenza beta individuale ($r = -0,36$, $p=0,04$) e la potenza beta standard ($r = -0,4$, $p=0,02$).

Nella figura 18 osserviamo la correlazione tra la potenza alpha standard ed il MMSE con Spearman coefficient = 0.37, $p_value = 0.03$.

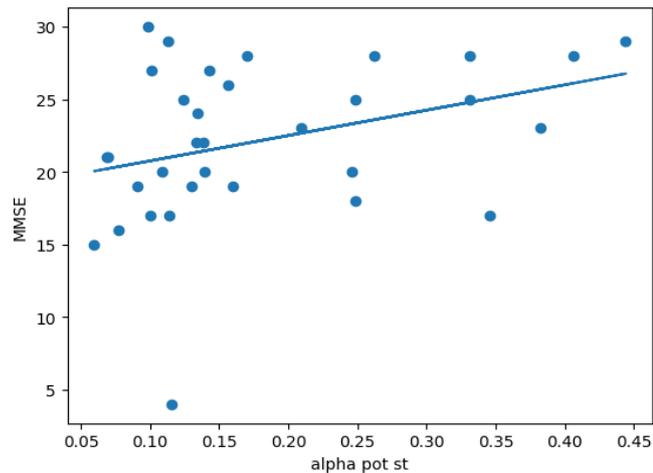


Figura 16: correlazione alpha pot standard – MMSE ($r=0.37$, $p=0.03$).

5.4 Analisi descrittiva dei dati EEG

5.4.1 Distribuzione dei canali G_theta e G_alpha con definizione bande standard

Attraverso il metodo *transfreq* è stata ottenuta la distribuzione dei gruppi di canali G_theta e G_alpha. I canali EEG sono stati clusterizzati in due gruppi distinti: i canali G_theta, che registrano maggiormente l'attività nella banda theta e i canali G_alpha, che registrano maggiormente l'attività nella banda alpha. Andando a definire la banda theta come [4,8] e la banda alpha come [8,13], utilizzando quindi le definizioni delle bande standard, sono state ottenute le seguenti topomappe (figura 19), tra le quali la figura di sinistra è riferita ai canali che all'interno del dataset DLB vengono più frequentemente attribuiti al gruppo G_theta e la figura di destra si riferisce ai canali più frequentemente attribuiti al gruppo G_alpha.

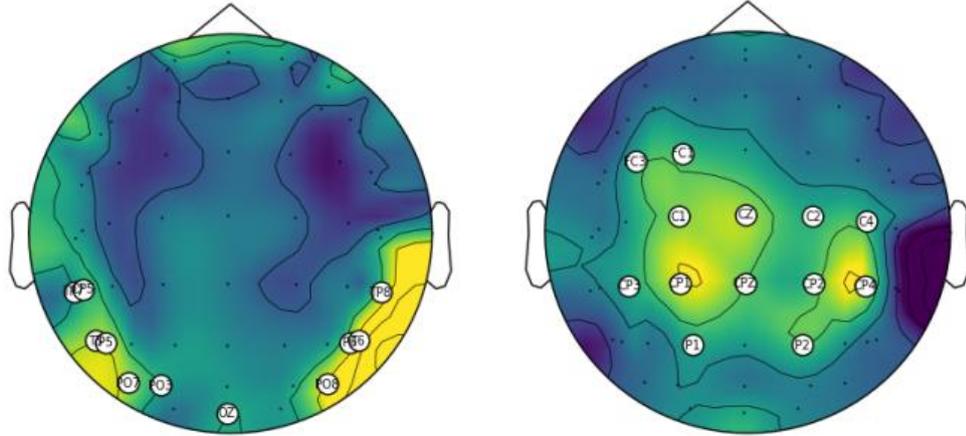


Figura 17: topomappe dei canali G_{θ} (sn) e G_{α} standard (dx).

L'istogramma in figura 20 mostra la distribuzione dei canali tra i gruppi G_{θ} (blu) e G_{α} (rosso) all'interno del dataset DLB per la definizione di bande standard, dove sull'asse X sono rappresentati i canali considerati e sull'asse delle Y le registrazioni EEG.

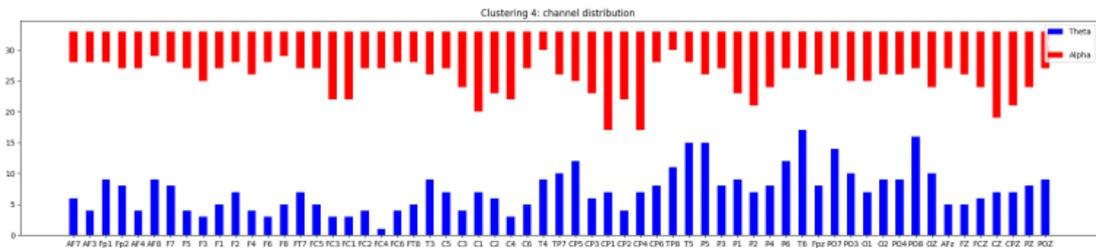


Figura 18: Iistogramma della distribuzione dei canali tra i gruppi G_{θ} e G_{α} standard.

Con l'utilizzo delle bande standard si può notare che i canali in G_{θ} sono prevalentemente posteriori (posteriori, occipitali e temporali), come confermato anche dall'istogramma.

5.4.2 Distribuzione dei canali G_theta e G_alpha con definizione bande individuali

I canali EEG sono stati clusterizzati in due gruppi distinti: i canali G_theta, che registrano maggiormente l'attività nella banda theta (definita come banda individuale, i.e. [tf-2, tf]) e i canali G_alpha, che registrano maggiormente l'attività nella banda alpha (sempre definita a livello individuale come [tf, iap +2]). I seguenti plot rappresentati dalle topomappe in figura 21 mostrano i canali che, all'interno del dataset DLB, sono stati più frequentemente associati al gruppo di canali G_theta (figura di sinistra) e G_alpha (figura di destra).

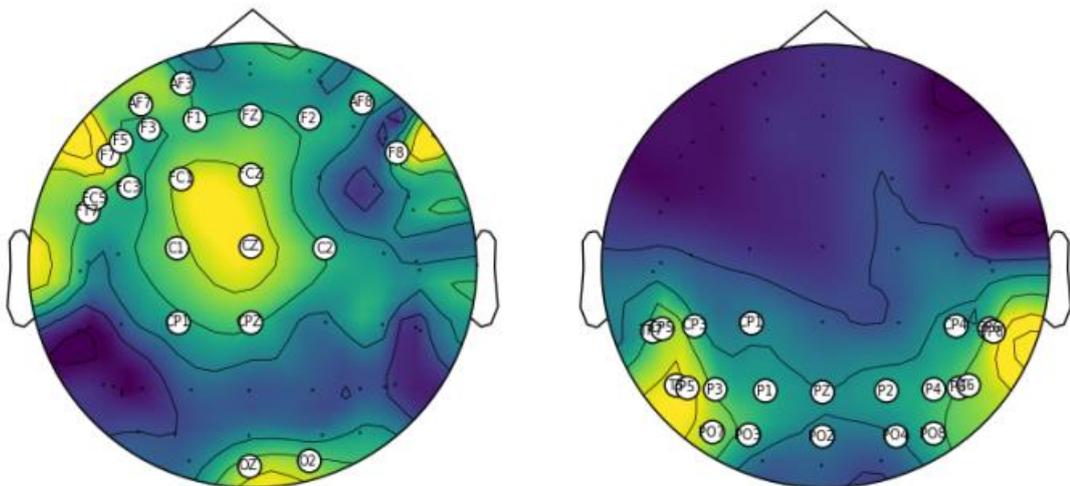


Figura 19: topomappe dei canali G_theta (sn) e G_alpha individuali (dx).

Nell'istogramma in figura 22 si mostra la distribuzione dei due gruppi G_theta (blu) e G_alpha (rosso) a confronto. Sull'asse X sono rappresentati i canali considerati e sull'asse delle Y le registrazioni EEG.

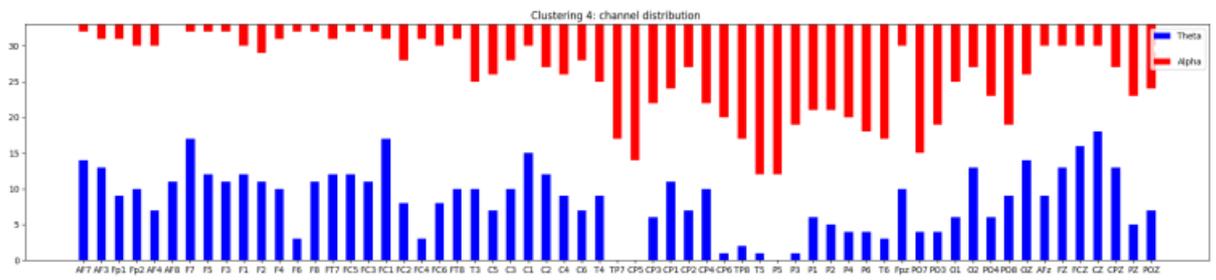


Figura 20: Istogramma della distribuzione dei canali tra i gruppi G_{θ} e G_{α} individuali.

6. Discussione

Dei 33 pazienti affetti da DLB che sono stati studiati il 70% sono di sesso maschile, mentre il 30% di sesso femminile, dato che, anche se estratto da un piccolo campione, risulta in linea con l'attuale epidemiologia della patologia, così come l'età media della popolazione che abbiamo preso in esame, di 77,76 anni al momento delle valutazioni effettuate.

Il 27,3% della nostra popolazione presentava fluttuazioni cognitive, il 66,7% presentava allucinazioni e il 57,6% manifestava RBD. In letteratura sono riportate percentuali di fluttuazioni all'interno della popolazione affetta da DLB del 36%, di allucinazioni del 27% e di RBD del 60% (92). La percentuale di pazienti con parkinsonismo nel nostro campione era del 78,8%, riportata invece in letteratura del 68% (92). La percentuale che si discosta maggiormente dai dati presenti in letteratura è quella delle allucinazioni, tuttavia è possibile supporre che le differenze siano dovute alle dimensioni minori del campione e alla sua eterogeneità dal punto di vista clinico e di progressione della patologia.

La media dell'MMSE dei pazienti in esame ha un valore di 22,19, che rispecchia la presenza nel campione in esame di pazienti anche in stadio prodromico e iniziale (MMSE minimo del nostro campione: 16; MMSE massimo del nostro campione: 30, pazienti in stadio prodromico: 10; pazienti con patologia conclamata: 23).

Per quanto riguarda le features cliniche, queste sono rappresentate dalla figura 7, che mostra l'intersezione tra le variabili cliniche primarie (fluttuazioni, RBD, allucinazioni e parkinsonismo inteso come UPDRSIII > 6).

Dal grafico emerge la presenza di 4 pazienti che presentano tutte le core features, di 3 pazienti che presentano soltanto una core feature (RBD o UPDRSIII > 6) e di 25 pazienti che presentano due o tre core features diversamente combinate tra loro. Il paziente che non presenta nessuno dei core features, come evidenziato nella figura 7, non presentava le suddette caratteristiche al momento della valutazione cross-sectional con l'EEG, ma le aveva presentate in precedenza, in particolare fluttuazioni e RBD, associate al documentato deterioramento cognitivo e alla positività ai principali biomarker di malattia (DATSCAN, 123I-MIBG). Sarebbe interessante in un'eventuale prosecuzione del presente studio andare a clusterizzare i diversi core features e valutare se vi siano sostanziali differenze tra i pazienti che presentano le diverse combinazioni sintomatologiche.

Per quanto riguarda le features EEG, sono state descritte le distribuzioni della TF, dell'IAP e della frequenza media. La TF di tutti i pazienti calcolata tramite *transfreq* è risultata avere valori < 7 Hz, mentre l'IAP medio è risultato di circa 6,5 Hz; questi valori risultano essere in linea con i valori di TF calcolati con i metodi tradizionali in pazienti DLB riportati in letteratura (93). La frequenza media si aggira tra 7 e 8 Hz nella maggior parte dei soggetti, quindi nell'intervallo della banda pre-alpha. Solo in 7 soggetti la frequenza media è risultata > 9. Questo dato pertanto conferma i dati della letteratura che mostrano un rallentamento dell'attività di fondo nei pazienti affetti da DLB, sia dalle fasi prodromiche.

Lo studio dei dati spettrali è stato eseguito partendo dal presupposto che le caratteristiche cliniche principali e il declino cognitivo nella DLB possano dipendere da diverse vie neurotrasmettitoriali, che potrebbero riflettersi nelle alterazioni dell'HD-EEG.

Infatti, per quanto riguarda le fluttuazioni cognitive, da recenti studi si è evinto l'importante ruolo dei nuclei colinergici del proencefalo basale, come il nucleo basale di Meynert (NBM) (94). Il NBM è importante per trasmettere segnali di attenzione "dal basso verso l'alto" ed è particolarmente vulnerabile alla patologia da α -sinucleina (95). Serie patologiche dimostrano una correlazione tra la perdita di neuroni dell'NBM e la riduzione dei livelli corticali di colina acetiltransferasi nella DLB (96) e studi di neuroimaging funzionale hanno confermato la presenza di una disfunzione colinergica corticale selettiva nella DLB (97). Inoltre, l'imaging strutturale identifica una correlazione tra la fluttuazione della cognizione nella DLB e l'estensione dell'atrofia della materia grigia nella substantia innominata.

Le allucinazioni visive potrebbero dipendere dall'iperattività delle vie mesolimbiche della dopamina (DA), attraverso un meccanismo simile a quello utilizzato per spiegare i sintomi positivi della schizofrenia (98). È stato ipotizzato che si possa verificare un'ipersensibilità dei recettori DA mesolimbici e mesocorticali e che i farmaci dopaminergici possano stimolare questi recettori ipersensibili, inducendo perturbazioni nei peptidi postsinaptici, per causare le allucinazioni. L'esatto legame neurochimico con il sistema dopaminergico, tuttavia, non è chiaramente delineato e le interazioni tra DA e serotonina, così come la partecipazione dei neuroni GABAergici modulati dalla serotonina, possono contribuire alla fisiopatologia ed essere importanti. Si ipotizza inoltre un ruolo della denervazione colinergica nell'origine delle allucinazioni. Nei

pazienti con DLB e PDD, la riduzione della colina acetilasi e delle colinesterasi è stata evidenziata nei nuclei colinergici del prosencefalo basale e nelle aree corticali che ricevono i neuroni afferenti da questi nuclei ed era più evidente che nell'AD. (99)

Per quanto riguarda l'RBD, studi sulla sua fisiopatologia sono ancora in corso, ma sappiamo che il meccanismo colinergico svolge un importante ruolo modulatore. È noto che la deplezione colinergica è presente nella DLB, fin dall'inizio della demenza. La perdita di neuroni nel locus coeruleus e nella substantia nigra nella DLB, con conseguente disregolazione dei neuroni colinergici nel nucleo peduncolopontino, aumenta l'impulso al sonno REM e all'RBD (100).

È interessante inoltre notare che i sintomi specifici caratterizzati da cognizione fluttuante, disturbi del sonno ed elucubrazioni visive, che presentano i pazienti con DLB, sono stati tutti dimostrati essere associati ad anomalie dei nuclei talamici o della connettività talamo-corticale (10).

Si ritiene che la presenza di un ritmo theta veloce (pre-alfa) sia generata nei nuclei pulvinari mediali, che sono connessi con la corteccia parieto-occipitale, le stesse regioni coinvolte nella genesi di specifici sintomi clinici, ad esempio le allucinazioni visive (72), e che mostrano la presenza di specifici ritmi EEG anomali, confermando così un ruolo importante delle disfunzioni delle connessioni talamo-corticali nella genesi delle caratteristiche cliniche della DLB.

In particolare, per quanto riguarda l'analisi descrittiva dei dati clinici e spettrali, i valori di UPDRS nel nostro campione correlano positivamente con le potenze theta individuale e negativamente con la banda beta individuale e standard.

In letteratura era stata riscontrata una correlazione inversa tra UPDRS e la banda alpha in regione anteriore (101), che confermava la profonda relazione tra l'eccitazione dei sistemi somatomotori corticali e l'ampiezza dei ritmi alfa corticali. I nostri risultati sono in accordo con tale riscontro in quanto la banda beta individuale rientra nel range comunemente attribuito all'alpha standard.

Le attuali anomalie nelle attività delle sorgenti alfa corticali potrebbero riflettere un'alterazione dell'interazione delle proiezioni colinergiche dal proencefalo basale alle seguenti reti neurali oscillanti che coinvolgono neuroni glutammatergici ad alta soglia e a modalità relay neuroni talamocorticali, interneuroni GABA e neuroni piramidali corticali (102).

Nel corso delle nostre analisi è emersa una correlazione positiva tra l'UPDRS e la banda theta individuale (figura 15) e una correlazione negativa tra l'UPDRS e la banda beta (figura 16).

Inoltre, l'alpha pot standard correla con il MMSE (figura 18), risultato atteso e concorde con i dati presenti in letteratura. In una coorte di soggetti affetti da PD, era stato visto infatti che rispetto ai pazienti con deficit cognitivo relativamente lieve, quelli con deficit cognitivo maggiore mostravano attività di sorgenti alfa più elevate in regioni corticali diffuse (103).

Per quanto riguarda le attuali anomalie nelle attività delle sorgenti delta osservate nei pazienti con AD e DLB, potrebbero essere generate da un'anomala sincronizzazione dei neuroni del talamo e della corteccia cerebrale, forse legata a un'alterata connettività funzionale nelle regioni parietali, temporali e occipitali (104).

Oltre a quelle citate, non sono state trovate altre correlazioni tra le diverse core features

e le features spettrali.

Inoltre, non è stata trovata alcuna correlazione tra MMSE e TF calcolata con *transfreq*. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che anche i pazienti con DLB in forma prodromica e in forma lieve presentano un rallentamento dell'attività di fondo della banda posteriore (105) raggiungendo precocemente un effetto ceiling.

Per quanto riguarda l'analisi delle topomappe EEG, con l'utilizzo delle bande standard quello che possiamo vedere dalla figura 19 è che i canali in G_theta standard sono prevalentemente quelli posteriori (posteriori, occipitali e temporali), come confermato anche dall'istogramma in figura 20. Questo sembra essere coerente con il fatto che nei pazienti affetti da DLB il ritmo dominante posteriore è spostato verso il basso e spesso cade all'interno della banda theta standard piuttosto che nella banda alpha standard.

Per quanto riguarda le bande individuali, rappresentate nella figura 21 e dall'istogramma in figura 22, si può notare che l'attività alpha (sempre definita nella banda individuale) è maggiormente espressa dai canali posteriori (posteriori, occipitali e alcuni temporali) mentre l'attività della banda theta (individuale) è registrata principalmente dai canali centrali e frontali. Questo sembra essere coerente con la definizione stessa delle bande individuali e con il funzionamento dell'algoritmo *transfreq* (106).

Avendo infatti definito la banda individuale alpha come [tf, iap+2], l'attività cerebrale che ricade su questa banda risulta proprio essere quella del ritmo dominante posteriore, caratterizzato da un picco dovuto alla sincronizzazione dell'attività posteriore/occipitale cerebrale.

Questi risultati sembrano quindi, da una parte, confermare il corretto e coerente

funzionamento dell'algoritmo *transfreq* e, dall'altra parte, consolidare i risultati già ben noti in letteratura medica riguardanti il ritmo dominante posteriore (87).

L'algoritmo *transfreq* si è quindi dimostrato efficace e coerente nel suo funzionamento, presentando inoltre il vantaggio, a differenza di altri metodi, di poter essere utilizzato più facilmente anche in pazienti affetti da deterioramento cognitivo, poiché richiede una singola registrazione EEG.

Il principale limite dello studio è stato l'utilizzo di un campione piccolo e molto eterogeneo in termini di stadio di malattia e di presenza di differenti features cliniche.

Ulteriore limite dello studio è stata la presenza della sola analisi quantitativa spettrale, senza quindi che sia stato fatto affidamento su altre tecniche di connettività funzionale e di analisi regionale, come ad esempio la Exact Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (eLORETA), che è una tecnica di rappresentazione tridimensionale della distribuzione delle fonti di attività elettrica a livello cerebrale.

Saranno quindi necessari ulteriori studi per correlare in modo più preciso le features cliniche alle variazioni patologiche presenti nel tracciato EEG nei soggetti affetti da DLB.

7. Conclusioni

La Demenza a corpi di Lewy è una patologia clinicamente eterogenea e i meccanismi fisiopatologici sottostanti le diverse manifestazioni cliniche non sono ancora state del tutto chiarite.

Negli ultimi anni l'EEG si è affermata come metodica fondamentale nello studio delle malattie neurodegenerative e in particolare nella DLB.

L'uso principale delle metodiche EEG in questa patologia è quello di supporto diagnostico, tuttavia, le recenti evidenze hanno permesso di definire maggiormente il ruolo di questo biomarcatore anche nella prognosi e nella fenotipizzazione clinica.

In questo studio preliminare abbiamo dimostrato come diverse variazioni patologiche dell'EEG possano riflettere diverse caratteristiche cliniche principali della malattia e possano essere considerate come candidati marcatori neurofisiologici di tali caratteristiche da sottoporre a convalida incrociata in futuri studi prospettici e longitudinali.

È stato inoltre possibile validare l'algoritmo *transfreq* in una coorte di pazienti DLB.

Utilizzando questa metodica automatica potrebbe essere possibile ridurre i tempi delle analisi quantitative EEG, aprendo la strada all'utilizzo di queste metodiche in ambito clinico oltre che di ricerca.

Inoltre, la TF non è risultata correlata al declino cognitivo, supportando l'ipotesi che le anomalie del ritmo posteriore possano essere già presenti nelle fasi lievi e prodromiche della malattia, ipotesi che potranno dunque essere oggetto dei prossimi studi a riguardo.

8. Bibliografia

1. *Lewy body dementias*. Walker, Zuzana, et al. 10004, s.l. : Lancet, 10 2015, Lancet (London, England), Vol. 386, p. 1683-1697. 1474-547X.
2. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium*. McKeith, Ian G., et al. 1, s.l. : Neurology, 7 2017, Neurology, Vol. 89, p. 88-100. 1526-632X.
3. *A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies*. Zaccari, Julia, McCracken, Cherie e Brayne, Carol. 6, s.l. : Age Ageing, 11 2005, Age and ageing, Vol. 34, p. 561-566. 0002-0729.
4. *Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia*. Savica, Rodolfo, et al. 11, s.l. : JAMA Neurol, 2013, JAMA neurology, Vol. 70, p. 1396-1402. 2168-6157.
5. *Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance*. Parkkinen, Laura, Pirttilä, Tuula e Alafuzoff, Irina. 4, s.l. : Acta Neuropathol, 2008, Acta neuropathologica, Vol. 115, p. 399-407. 0001-6322.
6. *Methionine oxidation inhibits fibrillation of human α -synuclein in vitro*. Uversky, Vladimir N., et al. 1-3, s.l. : FEBS Lett, 4 2002, FEBS Letters, Vol. 517, p. 239-244. 00145793.
7. *α -Synuclein: The Long Distance Runner*. George, Sonia, et al. 3, s.l. : Wiley-Blackwell, 5 2013, Brain Pathology, Vol. 23, p. 350. 10156305.
8. *Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease*. Hall, H el ene, et al. Pt 9, s.l. : Brain, 2014, Brain : a journal of neurology, Vol. 137, p. 2493-2508. 1460-2156.
9. *The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis*. Donaghy, Paul C. e McKeith, Ian G. 4, s.l. : Alzheimers Res Ther, 7 2014, Alzheimer's research & therapy, Vol. 6. 1758-9193.

10. *Thalamic Involvement in Fluctuating Cognition in Dementia with Lewy Bodies: Magnetic Resonance Evidences*. Delli Pizzi, Stefano, et al. 10, s.l. : Cereb Cortex, 10 2015, Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991), Vol. 25, p. 3682-3689. 1460-2199.
11. *Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia*. Gomperts, Stephen N. 2 Dementia, s.l. : Continuum (Minneap Minn), 4 2016, Continuum (Minneapolis, Minn.), Vol. 22, p. 435-463. 1538-6899.
12. *A semi-structured interview to assess visual hallucinations in older people*. Mosimann, Urs Peter, et al. 7, s.l. : Int J Geriatr Psychiatry, 7 2008, International journal of geriatric psychiatry, Vol. 23, p. 712-718. 0885-6230.
13. *Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies*. Ferman, T. J., et al. 9, s.l. : Neurology, 8 2011, Neurology, Vol. 77, p. 875-882. 1526-632X.
14. *International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications*. Sateia, Michael J. 5, s.l. : Chest, 11 2014, Chest, Vol. 146, p. 1387-1394. 1931-3543.
15. *Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort*. Boeve, Bradley F., et al. 5, s.l. : Sleep Med, 5 2011, Sleep medicine, Vol. 12, p. 445-453. 1878-5506.
16. *DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging*. Ferman, Tanis J., et al. 2, s.l. : Neurology, 1 2004, Neurology, Vol. 62, p. 181-187. 1526-632X.
17. *Olfactory impairment is more marked in patients with mild dementia with Lewy bodies than those with mild Alzheimer disease*. Williams, S. S., et al. 6, s.l. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 6 2009, Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, Vol. 80, p. 667-670. 1468-330X.
18. *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. McKhann, Guy M., et al. 3, s.l. : Alzheimers Dement, 2011, Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, Vol. 7, p. 263-269. 1552-5279.

19. *Cerebral metabolic dysfunction in patients with dementia with Lewy bodies and visual hallucinations.* Perneckzy, Robert, et al. 6, s.l. : *Dement Geriatr Cogn Disord*, 7 2008, *Dementia and geriatric cognitive disorders*, Vol. 25, p. 531-538. 1421-9824.
20. *Clinical and neuroimaging characteristics of Chinese dementia with Lewy bodies.* Liu, Shuai, et al. 3, s.l. : *PLoS One*, 3 2017, *PloS one*, Vol. 12. 1932-6203.
21. *Dementia with Lewy bodies: basis of cingulate island sign.* Graff-Radford, Jonathan, et al. 9, s.l. : *Neurology*, 2014, *Neurology*, Vol. 83, p. 801-809. 1526-632X.
22. *Cingulate island sign on FDG-PET is associated with medial temporal lobe atrophy in dementia with Lewy bodies.* Iizuka, Tomomichi e Kameyama, Masashi. 6, s.l. : *Ann Nucl Med*, 7 2016, *Annals of nuclear medicine*, Vol. 30, p. 421-429. 1864-6433.
23. *Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies.* Higuchi, Makoto, et al. 2, s.l. : *Exp Neurol*, 2000, *Experimental neurology*, Vol. 162, p. 247-256. 0014-4886.
24. *¹²³I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis between dementia with Lewy bodies and other dementias.* Brigo, Francesco, Turri, Giulia e Tinazzi, Michele. 1-2, s.l. : Elsevier B.V., 12 2015, *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 359, p. 161-171. 18785883.
25. *Diagnostic accuracy of ¹²³I-FP-CIT (DaTSCAN) in dementia with Lewy bodies: a meta-analysis of published studies.* Papathanasiou, Nikolaos D., et al. 3, s.l. : *Parkinsonism Relat Disord*, 3 2012, *Parkinsonism & related disorders*, Vol. 18, p. 225-229. 1873-5126.
26. *Dopamine transporter imaging for the diagnosis of dementia with Lewy bodies.* McCleery, Jenny, et al. 1, s.l. : *Cochrane Database Syst Rev*, 1 2015, *The Cochrane database of systematic reviews*, Vol. 1. 1469-493X.
27. *(^{99m}Tc-ethyl cysteinate dimer brain SPECT findings in early stage of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease patients: a correlation with neuropsychological tests.* Chang, C. C., et al. 1, s.l. : *Eur J Neurol*, 2008, *European journal of neurology*, Vol. 15, p. 61-65. 1468-1331.
28. *Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using dopamine transporter and perfusion SPECT.* Takaya, Shigetoshi, et al. s.l. : *Parkinsonism Relat Disord*, 2 2018, *Parkinsonism & related disorders*, Vol. 47, p. 15-21. 1873-5126.

29. *Differentiation of frontotemporal dementia from dementia with Lewy bodies using FP-CIT SPECT.* Morgan, Shirlony, et al. 11, s.l. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, Vol. 83, p. 1063-1070. 1468-330X.
30. *(123) I-2 β -carbomethoxy-3 β -(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.* Tiraboschi. s.l. : Annals of neurology, 2016.
31. *Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder.* Boeve, B. F., et al. 8, s.l. : Sleep Med, 8 2013, Sleep medicine, Vol. 14, p. 754-762. 1878-5506.
32. *Polysomnographic data in Dementia with Lewy Bodies: correlation with clinical symptoms and comparison with other α -synucleinopathies.* Bugalho, Paulo, et al. s.l. : Sleep Med, 3 2019, Sleep medicine, Vol. 55, p. 62-68. 1878-5506.
33. *Cerebrospinal fluid biomarkers for dementia with lewy bodies.* Mukaetova-Ladinska, Elizabeta B., Monteith, Rachael e Perry, Elaine K. s.l. : Int J Alzheimers Dis, 2010, International journal of Alzheimer's disease, Vol. 2010. 2090-0252.
34. *CSF synuclein: adding to the biomarker footprint of dementia with Lewy bodies.* Mollenhauer, Brit e Schlossmacher, Michael G. 6, s.l. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 6 2010, Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, Vol. 81, p. 590-591. 1468-330X.
35. *Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies.* Kemp, Jennifer, et al. 1, s.l. : BioMed Central, 3 2017, Alzheimer's Research & Therapy, Vol. 9. 17589193.
36. *Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum.* Ballard, C., et al. 11, s.l. : Neurology, 12 2006, Neurology, Vol. 67, p. 1931-1934. 1526-632X.
37. *Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis.* Rizzo, Giovanni, et al. 4, s.l. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 4 2018, Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, Vol. 89, p. 358-366. 1468-330X.

38. *Low sensitivity in clinical diagnoses of dementia with Lewy bodies.* Nelson, Peter T., et al. 3, s.l. : J Neurol, 3 2010, Journal of neurology, Vol. 257, p. 359-366. 1432-1459.
39. *Biomarker Use for Dementia With Lewy Body Diagnosis: Survey of US Experts.* Armstrong, Melissa J., et al. 1, s.l. : Alzheimer Dis Assoc Disord, 2021, Alzheimer disease and associated disorders, Vol. 35, p. 55-61. 1546-4156.
41. *Clinical and Neuropsychological Differences between Mild Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies.* Petrova, Mariya, et al. 2, s.l. : Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 5 2015, Dementia and geriatric cognitive disorders extra, Vol. 5, p. 212-220. 1664-5464.
42. *al, Lucetti et. 2019, Vol. Journal of the Neurological Sciences.*
43. *al, D. Aarsland et. 2002, Vol. Ann. Neurol.*
44. *Novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in Lewy body diseases.* Duda, John E., et al. 2, s.l. : Ann Neurol, 2002, Annals of neurology, Vol. 52, p. 205-210. 0364-5134.
45. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium.* McKeith, I. G., et al. 12, s.l. : Neurology, 2005, Neurology, Vol. 65, p. 1863-1872. 1526-632X.
46. *Survival in dementia and predictors of mortality: a review.* Todd, Stephen, et al. 11, s.l. : Int J Geriatr Psychiatry, 11 2013, International journal of geriatric psychiatry, Vol. 28, p. 1109-1124. 1099-1166.
47. *Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups.* Klatka, L. A., Louis, E. D. e Schiffer, R. B. 5, s.l. : Neurology, 1996, Neurology, Vol. 47, p. 1148-1152. 0028-3878.
48. *The prognosis of dementia with Lewy bodies.* Mueller, Christoph, et al. 5, 5 2017, The Lancet Neurology, Vol. 16, p. 390-398. 14744422.
49. *Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial.* Mori, Etsuro, Ikeda, Manabu e Kosaka, Kenji. 1, s.l. : Ann Neurol, 7 2012, Annals of neurology, Vol. 72, p. 41-52. 1531-8249.

50. *Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Emre, Murat, et al. 10, s.l. : Lancet Neurol, 2010, The Lancet. Neurology, Vol. 9, p. 969-977. 1474-4465.
51. *Adjunct zonisamide to levodopa for DLB parkinsonism: A randomized double-blind phase 2 study.* Murata, Miho, et al. 8, s.l. : Neurology, 2 2018, Neurology, Vol. 90, p. e664-e672. 1526-632X.
52. *Comparison of cognitive decline between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a cohort study.* Walker, Zuzana, et al. 1, s.l. : BMJ Open, 2012, BMJ open, Vol. 2. 2044-6055.
53. *Valproate for agitation in critically ill patients: A retrospective study.* Gagnon, David J., et al. s.l. : J Crit Care, 2 2017, Journal of critical care, Vol. 37, p. 119-125. 1557-8615.
54. *REM Sleep Behavior Disorder (RBD) in Dementia with Lewy Bodies (DLB).* Chan, Po Chi, et al. s.l. : Behav Neurol, 2018, Behavioural neurology, Vol. 2018. 1875-8584.
55. *Ambroxol improves lysosomal biochemistry in glucocerebrosidase mutation-linked Parkinson disease cells.* McNeill, Alisdair, et al. Pt 5, s.l. : Brain, 2014, Brain : a journal of neurology, Vol. 137, p. 1481-1495. 1460-2156.
56. *Protective efficacy of phosphodiesterase-1 inhibition against alpha-synuclein toxicity revealed by compound screening in LUHMES cells.* Höllerhage, Matthias, et al. 1, s.l. : Sci Rep, 12 2017, Scientific reports, Vol. 7. 2045-2322.
57. *Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia.* Collerton, Daniel, et al. 4, s.l. : Dement Geriatr Cogn Disord, 2003, Dementia and geriatric cognitive disorders, Vol. 16, p. 229-237. 1420-8008.
58. *Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease.* Aarsland, Dag, et al. 9, s.l. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 9 2003, Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, Vol. 74, p. 1215-1220. 0022-3050.

59. *Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia.* Noe, Enrique, et al. 1, s.l. : *Mov Disord*, 1 2004, *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, Vol. 19, p. 60-67. 0885-3185.
60. *Neuropsychological profile of dementia with Lewy bodies.* Oda, Haruhiko, Yamamoto, Yasuji e Maeda, Kiyoshi. 2, s.l. : *Psychogeriatrics*, 2009, *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, Vol. 9, p. 85-90. 1479-8301.
61. *Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies.* Ferman, Tanis J., et al. 23, s.l. : *Neurology*, 12 2013, *Neurology*, Vol. 81, p. 2032-2038. 1526-632X.
62. *Investigation of neuropsychological characteristics of very mild and mild dementia with Lewy bodies.* Petrova, Mariya, et al. 3, s.l. : *J Clin Exp Neuropsychol*, 3 2016, *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, Vol. 38, p. 354-360. 1744-411X.
63. *Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia.* Walker, M. P., et al. 8, s.l. : *Neurology*, 4 2000, *Neurology*, Vol. 54, p. 1616-1624. 0028-3878.
64. *Cognitive fluctuations in Lewy body dementia: towards a pathophysiological framework.* Matar, Elie, et al. 1, s.l. : *Brain*, 1 2020, *Brain : a journal of neurology*, Vol. 143, p. 31-46. 1460-2156.
65. *Cognitive impairment, decline and fluctuations in older community-dwelling subjects with Lewy bodies.* Schneider, J. A., et al. Pt 10, s.l. : *Brain*, 2012, *Brain : a journal of neurology*, Vol. 135, p. 3005-3014. 1460-2156.
66. *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants* [Internet] - PubMed.
67. *EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up.* Bonanni, Laura, et al. 3, 3 2008, *Brain*, Vol. 131, p. 690-705. 00068950.
68. *EEG Characteristics of Dementia With Lewy Bodies, Alzheimer's Disease and Mixed Pathology.* van der Zande, Jessica J., et al. JUL, s.l. : *Front Aging Neurosci*, 7 2018, *Frontiers in aging neuroscience*, Vol. 10. 1663-4365.

69. *Thalamic deactivation at sleep onset precedes that of the cerebral cortex in humans*. Magnin, Michel, et al. 8, s.l. : Proc Natl Acad Sci U S A, 2 2010, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 107, p. 3829-3833. 1091-6490.
70. *Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems*. Steriade, M. 4, s.l. : Neuroscience, 2006, Neuroscience, Vol. 137, p. 1087-1106. 0306-4522.
71. *From state dissociation to status dissociatus*. Antelmi, Elena, et al. s.l. : Sleep Med Rev, 8 2016, Sleep medicine reviews, Vol. 28, p. 5-17. 1532-2955.
72. *Nicotinic alpha4beta2 receptor binding in dementia with Lewy bodies using 123I-5IA-85380 SPECT demonstrates a link between occipital changes and visual hallucinations*. O'Brien, John T., et al. 3, s.l. : Neuroimage, 4 2008, NeuroImage, Vol. 40, p. 1056-1063. 1053-8119.
73. *Hallucinations, somatic-functional disorders of PD-DLB as expressions of thalamic dysfunction*. Onofrij, Marco, et al. 8, s.l. : Mov Disord, 8 2019, Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, Vol. 34, p. 1100-1111. 1531-8257.
74. *Thalamic mechanisms of EEG alpha rhythms and their pathological implications*. Hughes, Stuart W. e Crunelli, Vincenzo. 4, s.l. : Neuroscientist, 8 2005, The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry, Vol. 11, p. 357-372. 1073-8584.
75. *Neurochemistry of consciousness: cholinergic pathologies in the human brain*. Perry, Elaine K. e Perry, Robert H. s.l. : Prog Brain Res, 2004, Progress in brain research, Vol. 145, p. 287-299. 0079-6123.
76. *Damaged fiber tracts of the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease patients with visual hallucinations*. Hepp, Dagmar H., et al. 1, s.l. : Sci Rep, 12 2017, Scientific reports, Vol. 7. 2045-2322.
77. *Abnormalities of Resting State Cortical EEG Rhythms in Subjects with Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's and Lewy Body Diseases*. Babiloni, Claudio, et al. 1, s.l. : J Alzheimers Dis, 2018, Journal of Alzheimer's disease : JAD, Vol. 62, p. 247-268. 1875-8908.
78. *Quantitative electroencephalography as a marker of cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies and an aid to differential diagnosis*. Stylianou, Myrto, et al. 6, s.l. : Clin Neurophysiol, 6 2018, Clinical

neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, Vol. 129, p. 1209-1220. 1872-8952.

79. *Anterior EEG slowing in dementia with Lewy bodies: a multicenter European cohort study.* Franciotti, Raffaella, et al. s.l. : Elsevier Inc., 9 2020, *Neurobiology of Aging*, Vol. 93, p. 55-60. 15581497.

80. *EEG Markers of Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Cohort Study.* Bonanni, Laura, et al. 4, s.l. : J Alzheimers Dis, 10 2016, *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, Vol. 54, p. 1649-1657. 1875-8908.

81. *Quantitative EEG findings in different stages of Alzheimer's disease.* Kwak, Yong Tae. 5, s.l. : J Clin Neurophysiol, 10 2006, *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, Vol. 23, p. 457-462. 0736-0258.

82. *New evidence on the management of Lewy body dementia.* Taylor, John Paul, et al. 2, s.l. : Lancet Neurol, 2 2020, *The Lancet. Neurology*, Vol. 19, p. 157-169. 1474-4465.

83. *Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Stinton, Chris, et al. 8, s.l. : Am J Psychiatry, 8 2015, *The American journal of psychiatry*, Vol. 172, p. 731-742. 1535-7228.

84. *Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective.* Gratwicke, James, Jahanshahi, Marjan e Foltynie, Thomas. Pt 6, s.l. : Brain, 6 2015, *Brain : a journal of neurology*, Vol. 138, p. 1454-1476. 1460-2156.

85. *Transfreq: A Python package for computing the theta-to-alpha transition frequency from resting state electroencephalographic data.* Vallarino, Elisabetta, et al. 2022.

86. *The Role of EEG in the Diagnosis, Prognosis and Clinical Correlations of Dementia with Lewy Bodies—A Systematic Review.* Law, Zhe Kang, et al. 9, s.l. : Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 9 2020, *Diagnostics*, Vol. 10, p. 616. 20754418.

87. *Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in patients with dementia due to Alzheimer's and Lewy body diseases: an EEG study.* Babiloni, Claudio, et al. s.l. : Neurobiol Aging, 7 2017, *Neurobiology of aging*, Vol. 55, p. 143-158. 1558-1497.

88. *Electroencephalography Source Connectivity: Aiming for High Resolution of Brain Networks in Time and Space*. Hassan, Mahmoud e Wendling, Fabrice. 3, s.l. : Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., 5 2018, IEEE Signal Processing Magazine, Vol. 35, p. 81-96. 10535888.
89. *The dynamic functional core network of the human brain at rest*. Kabbara, A., et al. 1, s.l. : Sci Rep, 12 2017, Scientific reports, Vol. 7. 2045-2322.
90. *Dynamic reorganization of functional brain networks during picture naming*. Hassan, Mahmoud, et al. s.l. : Cortex, 12 2015, Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior, Vol. 73, p. 276-288. 1973-8102.
91. *Functional connectivity disruptions correlate with cognitive phenotypes in Parkinson's disease*. Hassan, M., et al. s.l. : Neuroimage Clin, 4 2017, NeuroImage. Clinical, Vol. 14, p. 591-601. 2213-1582.
92. *Research diagnostic criteria for mild cognitive impairment with Lewy bodies: A systematic review and meta-analysis*. Donaghy, Paul C., et al. s.l. : John Wiley and Sons Inc, 2023, Alzheimer's and Dementia. 15525279.
93. *EEG Markers of Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Cohort Study*. Bonanni, Laura, et al. 4, s.l. : J Alzheimers Dis, 10 2016, Journal of Alzheimer's disease : JAD, Vol. 54, p. 1649-1657. 1875-8908.
94. *Basal Forebrain Lesions in Monkeys Disrupt Attention but Not Learning and Memory*. Voytko, Mary Lou, et al.
95. *Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease*. Liu, Alan King Lun, et al. 4, s.l. : Acta Neuropathol, 4 2015, Acta neuropathologica, Vol. 129, p. 527-540. 1432-0533.
96. *Dementia with Lewy bodies: choline acetyltransferase parallels nucleus basalis pathology*. Lippa, C. F., Smith, T. W. e Perry, E. 5-6, s.l. : J Neural Transm (Vienna), 1999, Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996), Vol. 106, p. 525-535. 0300-9564.
97. *Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET*. Shimada, H., et al. 4, s.l. : Neurology, 2009, Neurology, Vol. 73, p. 273-278. 1526-632X.

98. *Visual hallucinations in Parkinson's disease: Clues to separate origins*. Onofrj, M., et al. 1-2, s.l. : Elsevier, 10 2006, Journal of the Neurological Sciences, Vol. 248, p. 143-150. 0022510X.
99. *Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness*. Perry, E. K. e Perry, R. H. 3, s.l. : Brain Cogn, 1995, Brain and cognition, Vol. 28, p. 240-258. 0278-2626.
100. *Daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies is associated with neuronal depletion of the nucleus basalis of Meynert*. Kasanuki, Koji, et al. s.l. : Parkinsonism Relat Disord, 5 2018, Parkinsonism & related disorders, Vol. 50, p. 99-103. 1873-5126.
101. *Abnormal cortical neural synchronization mechanisms in quiet wakefulness are related to motor deficits, cognitive symptoms, and visual hallucinations in Parkinson's disease patients: an electroencephalographic study*. Babiloni, Claudio, et al. 2020.
102. *Temporal framing of thalamic relay-mode firing by phasic inhibition during the alpha rhythm*. Lorincz, Magor L., et al. 5, s.l. : Neuron, 9 2009, Neuron, Vol. 63, p. 683-696. 1097-4199.
103. *Abnormal cortical neural synchronization mechanisms in quiet wakefulness are related to motor deficits, cognitive symptoms, and visual hallucinations in Parkinson's disease patients: an electroencephalographic study*. Babiloni, Claudio, et al. s.l. : Neurobiol Aging, 7 2020, Neurobiology of aging, Vol. 91, p. 88-111. 1558-1497.
104. *Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles*. Pfurtscheller, G. e Lopes Da Silva, F. H. 11, s.l. : Clin Neurophysiol, 11 1999, Clinical Neurophysiology, Vol. 110, p. 1842-1857. 13882457.
105. *Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies*. Bonanni, Laura, et al. 1, s.l. : Neurobiol Aging, 1 2015, Neurobiology of aging, Vol. 36, p. 434-445. 1558-1497.
106. *Transfreq: A Python package for computing the theta-to-alpha transition frequency from resting state electroencephalographic data*. Vallarino Elisabetta, Sommariva Sara, Famà Francesco, Piana Michele, Nobili Flavio, Arnaldi Dario. 2022.

107. *Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies.* Burn, D. J., et al. 5, s.l. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 5 2006, Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, Vol. 77, p. 585-589. 0022-3050.

109. *Can EEG and MEG detect signals from the human cerebellum?* Andersen, Lau M., Jerbi, Karim e Dalal, Sarang S. s.l. : Neuroimage, 7 2020, NeuroImage, Vol. 215. 1095-9572.

110. *EEG Characteristics of Dementia With Lewy Bodies, Alzheimer's Disease and Mixed Pathology.* van der Zande, Jessica J., et al. JUL, s.l. : Frontiers Media SA, 7 2018, Frontiers in Aging Neuroscience, Vol. 10. 16634365.

111. *Independent component analysis: an introduction.* Stone, James V. 2, s.l. : Elsevier Current Trends, 2 2002, Trends in Cognitive Sciences, Vol. 6, p. 59-64. 1364-6613.

9. Ringraziamenti

Vorrei dedicare questa pagina a tutti coloro che mi hanno supportato durante questo percorso.

Innanzitutto, un ringraziamento al relatore, Prof. Dario Arnaldi, al correlatore Dott. Pietro Mattioli e al Dott. Raffaele Mancini per avermi seguito durante questi mesi, nel lavoro di ricerca e nella stesura dell'elaborato.

Vorrei ringraziare poi tutte le persone che in un modo o nell'altro mi sono state accanto, sono sicura che senza di loro questo lungo viaggio non sarebbe stato lo stesso.

Grazie ai miei genitori per avermi guidato fin dal primo giorno, con la saggezza di chi sa come dare consigli, lasciando però sempre la libertà di scegliere. Grazie a mia zia per aver sempre fatto il tifo per me e grazie a mia nonna, se non avessi iniziato con i suoi dettati fin da bambina, forse ora la laurea sarebbe solo un miraggio.

Grazie a tutte le mie amiche e amici, compagni universitari e non, a chi con un sorriso o un "piantino" ogni tanto ha saputo rendere persino lo studio un'esperienza indimenticabile.

Grazie a Salaha, Elena, Maria e Martina per esserci state fin dal primo giorno di questo percorso; grazie a Sara, senza le sue videochiamate su teams e le nostre ansie condivise i pomeriggi in sessione sarebbero stati davvero troppo lunghi.

Grazie a Nicolò, per il suo supporto costante, per il suo tempo e per il suo amore.

Grazie a chiunque durante questo percorso almeno una volta mi abbia sfiorato la mano, a chi poi ha cambiato strada e a chi invece non l'ha mai lasciata.