



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

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

**“Correlati neuropsicologici e metabolici della
riserva cognitiva nelle patologie
neurodegenerative”**

Relatore
Prof. Matteo Pardini

Candidata
Alessandra Giunchiglia

Correlatore
Prof. Nicola Giovanni Girtler

Anno accademico 2022/23

*Chi non ha testa
ha gambe,
alle mie gambe,
i miei genitori*

Indice:

Introduzione.....	1
Capitolo 1 – La riserva cognitiva	3
1.1. Riserva cerebrale (<i>Brain Reserve</i>).....	5
1.2. Riserva cognitiva (<i>Cognitive Reserve</i>)	8
1.3. Mantenimento cerebrale (<i>Brain maintenance</i>).....	14
1.4. La riserva cognitiva nelle patologie neurodegenerative	17
1.5. Elementi per la misura della riserva cognitiva	20
Capitolo 2 – La Demenza a Corpi di Lewy	24
2.1. Epidemiologia.....	25
2.2. Neuropatologia	25
2.3. Criteri Diagnostici	27
2.4. Manifestazioni cliniche.....	30
2.5. Imaging.....	35
2.5.1. Scintigrafia miocardica	35
2.5.2. Risonanza magnetica.....	36
2.5.3. FDG-PET	37
2.5.4. SPECT.....	39
Capitolo 3 – I test neuropsicologici.....	40
Capitolo 4 – L’influenza del metabolismo e della riserva cognitiva sui test neuropsicologici nella DLB.....	46
4.1. Obiettivi dello studio	46
4.2. Soggetti, materiali e metodi.....	47
4.2.1. Partecipanti.....	47
4.2.2. Acquisizione e analisi dei dati neuropsicologici e della PET-FDG.....	49
4.2.3. Analisi statistica	51
4.3. Risultati.....	54
4.4. Discussione	56
Conclusioni.....	60

Bibliografia	62
---------------------------	-----------

Introduzione

La riserva cognitiva è un concetto introdotto da Stern e colleghi¹ per spiegare come mai pazienti affetti da malattie neurodegenerative siano in grado di compensare i cambiamenti neuropatologici indotti dalla malattia ritardando l'insorgenza delle manifestazioni cliniche corrispondenti.

Sin dai primi studi, condotti sulla patologia dell'Alzheimer (*Alzheimer Disease AD*), è stato visto come l'educazione, inteso come anni di studio, sia tra i fattori che maggiormente contribuiscono alla formazione di questa riserva, sulla base dell'osservazione che soggetti con una maggiore scolarità presentavano una maggiore resilienza al AD². Ancora oggi l'educazione è il fattore più utilizzato nell'analisi della riserva cognitiva, ma a questa sono state successivamente affiancati altri fattori quali l'occupazione lavorativa e le attività effettuate nel tempo libero, dimostrando come anche a questi corrisponda un effetto compensatorio delle manifestazioni cliniche dovute alla patologia^{3,4}.

Studi successivi hanno permesso di appurare come la riserva cognitiva svolga un ruolo analogo anche nelle altre patologie neurodegenerative come la Demenza a Corpi di Lewy (*Lewy Body Dementia - DLB*)⁵ e la Demenza Frontotemporale (*FrontoTemporal Dementia - FTD*)⁶.

In tutti questi casi quindi, a parità di livello di gravità clinica valutata, la patologia di base visibile all'imaging è più avanzata nei pazienti con una maggiore riserva cognitiva⁷ che agisce mitigando la sintomatologia clinica data dalla perdita neuronale e migliorando le performance cognitive. Tali differenze fanno quindi nascere il problema di come interpretare i risultati dei test neuropsicologici per la valutazione delle performance cognitive nei soggetti affetti da demenza.

L'obiettivo primario di questo studio è stato quindi quello di studiare l'alterazione della performance dei test neuropsicologici in soggetti affetti da demenza, nel nostro caso DLB. In particolare, ci siamo chiesti se le diverse prestazioni cognitive fossero dovute oltre che alla patologia (visibile tramite alterazione del metabolismo della FDG-PET) anche dalla presenza di una maggiore o minore riserva. Diversamente dagli studi precedenti in cui si è valutato solo l'impatto dell'educazione sui risultati dei test⁸⁻¹¹, abbiamo anche analizzato se anche le altre componenti della riserva, quali l'occupazione e le attività effettuate nel tempo libero, avessero un impatto significativo sulla performance cognitiva.

La tesi è quindi strutturata come segue.

Il primo capitolo introduce il concetto di riserva cognitiva, ripercorrendo la storia della sua scoperta e dei concetti ad essa associata, esaminandola nelle patologie neurodegenerative, per poi concludere con gli elementi usati per la sua misurazione.

Nel secondo capitolo ci si concentra sulla DLB dal punto di vista epidemiologico, neuropatologico, diagnostico e clinico. Il capitolo offre anche una panoramica sull'imaging utilizzato per l'analisi della suddetta patologia.

Il terzo capitolo esamina i test neuropsicologici, illustrando prima il loro utilizzo nella valutazione cognitiva nei soggetti affetti da demenza, per poi terminare con la presentazione dei test utilizzati nello studio.

Infine, il quarto capitolo presenta in modo dettagliato gli obiettivi, i metodi e i risultati della tesi, volta a studiare l'influenza delle diverse componenti della riserva cognitiva e del metabolismo sulla performance cognitiva esaminata tramite i test neuropsicologici discussi nel capitolo precedente.

Capitolo 1 – La riserva cognitiva

Negli ultimi decenni vi è stato un continuo aumento dell'aspettativa di vita media a livello mondiale, passata dai circa 45 anni nel 1900 ai circa 75 anni nel 1990¹², con la naturale conseguenza che oggi abbiamo una società con una maggiore percentuale di anziani al suo interno. Se prendiamo come esempio l'Italia, vediamo che nel 2020 il 21% della popolazione aveva 65 anni a confronto con il 2001 quando la quota di sessantacinquenni o ultra65enni si assestava al 16%, per cui in soli 20 anni si è visto un aumento di 5 punti percentuali (p.p.). Andando ulteriormente nello specifico e considerando gli ottantenni, possiamo notare come la loro quota sia quasi raddoppiata negli ultimi 20 anni passando dal 3.4% nel 2001 al 6% nel 2020¹³.

Questa crescita così rapida dell'invecchiamento della popolazione, avvenuta in quasi tutto il mondo, ha portato a una maggiore analisi e quindi comprensione di quali siano i meccanismi e i processi dell'invecchiamento cognitivo. I numerosi studi sull'argomento hanno portato alla conclusione che con il passare degli anni il cervello subisce cambiamenti di natura strutturale, biochimica, metabolica, cellulare e molecolare¹⁴. In particolare, è stata ampiamente dimostrata una riduzione del volume e del peso cerebrale ad un tasso del 5% annuo¹⁵ (con possibili aumenti in maniera acuta dopo i 70 anni¹⁶) e tramite uno studio *cross-sectional*, comprendente 2200 partecipanti aventi un'età tra i 34 e i 97 anni¹⁷, si è visto che il declino volumetrico correlato all'età è differente a seconda dei lobi¹⁷: mentre il lobo frontale ha un declino del 12% annuo, per il temporale tale percentuale si riduce al 9%, e l'occipitale e parietale invece non mostrano alterazioni volumetriche significative.

Oltre agli studi sulla morfologia del cervello, altre ricerche hanno mostrato che le traiettorie dell'invecchiamento non sono tutte uguali, ma che anzi presentano delle importanti differenze individuali. Mentre alcuni soggetti sembrano andare incontro ad un precipitoso deterioramento delle proprie prestazioni cognitive, altri si mostrano in grado di mantenerle fino alla fine della vita. Tutto ciò ha quindi portato a dedurre che alcune persone sono più resilienti di altre agli effetti dannosi dell'invecchiamento e ai cambiamenti patologici associati.¹⁸

Già infatti alla fine degli anni 60, Blessed e colleghi¹⁹ avevano sì osservato una netta correlazione tra il numero di placche depositate e i punteggi dei test psicologici per la demenza, ma avevano anche notato che per alcuni pazienti questa corrispondenza non era presente, arrivando ad ipotizzare l'esistenza di una "*reserve capacity*" in grado di rallentare il deterioramento clinico che gli stessi avrebbero dovuto dimostrare in relazione al numero di placche osservate nei loro campioni cerebrali post mortem¹⁹. Unendo questi primi risultati con successive osservazioni, riguardanti sia il recupero da lesioni cerebrali²⁰ sia il neuroimaging non invasivo di pazienti con demenza², si è arrivati all'ipotesi che alcuni individui posseggano una riserva che gli consente non solo di rallentare il fisiologico invecchiamento cognitivo, ma anche di mitigare, nel caso in cui si verifichi una patologia cerebrale, il deterioramento cognitivo associato alla stessa.¹⁸

L'esigenza di spiegare come mai diversi soggetti, pur avendo apparentemente subito lo stesso danno, presentino manifestazioni cliniche molto differenti e di capire la correlazione tra un certo grado di danno cerebrale e la sintomatologia dello stesso, hanno portato all'affermazione e al riconoscimento del concetto di riserva²¹, distinguendo tra riserva cerebrale, mantenimento cerebrale e riserva cognitiva.

1.1. Riserva cerebrale (*Brain Reserve*)

Il termine di “riserva cerebrale”²² è stato il primo ad essere introdotto da Katzman e colleghi²³ in un articolo che prendeva come riferimento dieci donne, seguite in uno studio longitudinale sull’invecchiamento, che prima della morte erano cognitivamente normali, nonostante la successiva autopsia avesse rivelato un elevato grado di placca amiloide. Tale incongruenza, secondo gli autori, era da attribuire ad un cervello di dimensioni maggiori rispetto al normale, corrispondente ad un aumento della densità sinaptica a livello della corteccia associativa, e ad un ritardo di 4 o 5 anni nella manifestazione dei sintomi del AD.

La definizione di riserva cerebrale presupponeva quindi la presenza di variazioni individuali delle caratteristiche strutturali del cervello grazie alle quali alcune persone riescono ad affrontare meglio di altre l’invecchiamento cerebrale e l’eventuale patologia, consentendo di ritardare le manifestazioni cliniche o cognitive associate all’invecchiamento.²⁴

La riserva cerebrale è stata quindi caratterizzata come una forma “passiva” di riserva, in quanto intesa come un vero e proprio capitale neurobiologico che non combatte attivamente gli effetti della patologia¹, ma che offre “maggior materiale da perdere” prima che emergano i sintomi e i segni di malattia. Ciò vuol dire che una volta raggiunta una certa soglia biologica di malattia o di perdita neurale, il declino cognitivo diventa inevitabile, e che le persone con una maggiore riserva cerebrale hanno una dotazione che gli permette di ritardare le manifestazioni cliniche associate alla patologia.

Secondo i primi studi sulla riserva cerebrale una variabile fondamentale era rappresentata dalla circonferenza o dal volume intracranico, per cui soggetti con

maggiori dimensioni della testa avevano un rischio ridotto di demenza²⁵. Questa correlazione presenta però alcune problematiche evidenziate da alcuni ricercatori, prima fra tutte la non chiarezza su quale sia la base delle dimensioni cerebrali, e quindi l'osservazione che la correlazione tra le dimensioni cerebrali e l'intelligenza o la capacità cognitiva è generalmente scarsa. Studi successivi hanno infatti dimostrato che la relazione fra i due elementi è limitata soltanto a coloro che posseggono una circonferenza cranica molto piccola, per cui si trovano nella fascia dimensionale più bassa²⁶ o ad un'interazione con il polimorfismo sul gene dell'apolipoproteina E²⁷.

Un importante studio in questo campo è stato quello condotto da Pernecky e colleghi⁵, pubblicato nel 2008, i quali hanno condotto un'analisi su pazienti con demenza a corpi di Lewy (DLB) il cui obiettivo era quello di capire gli effetti dell'educazione sui cambiamenti cerebrali metabolici e sulla performance ADL (*activities of daily living*). In tale studio, gli autori hanno individuato un'associazione significativa tra la ridotta performance nelle attività di vita quotidiane e l'ipometabolismo del glucosio presente nelle aree prefrontale, temporoparietale, occipitale e nel precuneo, ma soprattutto hanno scoperto un'importante differenza dell'attività metabolica tra gruppi con diversa scolarità. In particolare, vi era una significativa diminuzione della captazione nel gruppo con bassa scolarità nella parte mediale del giro occipitale destro. Lo studio consente quindi di stabilire quali sono le zone corrispondenti ad una diminuzione delle IADL (*instrumental activities of daily living*: scala di valutazione autonomia delle attività strumentali) nella DLB, ma soprattutto mostra come l'educazione abbia un impatto su questa associazione. Pertanto, seppur la riserva cerebrale possa essere ritenuta, come abbiamo detto, un elemento passivo, ciò non esclude che sia modificabile nel tempo, essendo il cervello un organo altamente plastico.

In particolare Nithianantharajah e colleghi nel 2006²⁸, conducendo un esperimento su roditori, hanno dimostrato che l'arricchimento ambientale può produrre una serie di effetti cerebrali positivi come una maggiore lunghezza e ramificazione dei dendriti, un aumento del numero e delle dimensioni della sinapsi, la formazione e la maturazione di nuovi neuroni e circuiti, una maggiore espressione delle molecole di segnalazione neuronale e una maggiore plasticità sinaptica. Gli stessi autori successivamente hanno condotto un altro studio dove hanno provato che la stimolazione ambientale non agisce in maniera uniforme su tutte le aree cerebrali, ma che ha impatto su regioni specifiche, a dimostrazione che la riserva cerebrale non ha una natura statica, bensì dinamica.²⁹

In letteratura, sono stati proposti anche altri parametri come base per la riserva cerebrale come il numero di neuroni piramidali di grandi dimensioni, la cui quantità consente al cervello di pazienti con alti livelli di patologia di Alzheimer di resistere allo sviluppo di demenza²⁵, e la struttura frattale della superficie corticale.³⁰

I ricercatori hanno utilizzato anche dei proxy per provare a stimare la riserva cerebrale, come la circonferenza della testa, e, più di recente, si sono incorporate misure più specifiche quali la superficie corticale, lo spessore corticale, le misure PET dell'integrità sinaptica o le proprietà microstrutturali della materia bianca.²⁴ Questi approcci devono però distinguere attentamente tra le caratteristiche strutturali totemiche della riserva cerebrale e quelle che riflettono semplicemente la perdita di volume neuropatologica secondaria all'insulto (per esempio, l'atrofia secondaria all'ictus o al AD). Un'ulteriore complicazione è che alcuni di questi marcatori cerebrali (ad esempio, lo spessore corticale o il volume cerebrale) potrebbero riflettere una combinazione di riserva cerebrale e di mantenimento cerebrale quando vengono misurati longitudinalmente negli adulti anziani.²⁴

In conclusione, la riserva cerebrale comprende quindi tutti gli aspetti anatomici o strutturali del cervello che potrebbero essere misurati con tecniche in vivo o post mortem, escludendo però la neuropatologia come placche e grovigli di AD, infarti, ecc (si ipotizza infatti che la riserva cerebrale sia protettiva nei confronti di questi aspetti), anche se in pratica questa differenziazione è difficile, poiché la patologia e la riserva cerebrale possono essere espresse nelle stesse aree²⁴.

1.2. Riserva cognitiva (*Cognitive Reserve*)

Le prime prove epidemiologiche sull'esistenza di questa entità sono di Yakoov Stern, considerato il "padre" della riserva cognitiva, che, nel 1992, insieme ai colleghi Alexander, Prohovnik e Mayeux², condusse uno studio di *imaging* su pazienti affetti da AD con neurodegenerazione. Questo studio dimostrò come soggetti con un livello di istruzione più elevato non mostravano differenze dal punto di vista clinico-sintomatologico pur a fronte di una maggiore patologia.

Tale concetto è illustrato dalla figura 1³¹, che suggerisce come, dato un livello di gravità clinica, i pazienti con AD con un maggiore livello di educazione (*Above High Scholarty*) dovrebbero avere una patologia di AD più avanzata degli altri pazienti. In particolare, considerando le immagini in figura (riferite a tre gruppi di 20 pazienti affetti da AD tutti accuratamente abbinati per gravità clinica misurata mediante valutazioni dello stato mentale e dell'attività della vita quotidiana) e utilizzando una misura del flusso sanguigno cerebrale come proxy della patologia di AD, si osserva che il gruppo con il livello di istruzione più alto presenta il blu più scuro nell'area parietotemporale, a indicare il livello più basso di flusso sanguigno e, di conseguenza, la patologia di AD più avanzata.

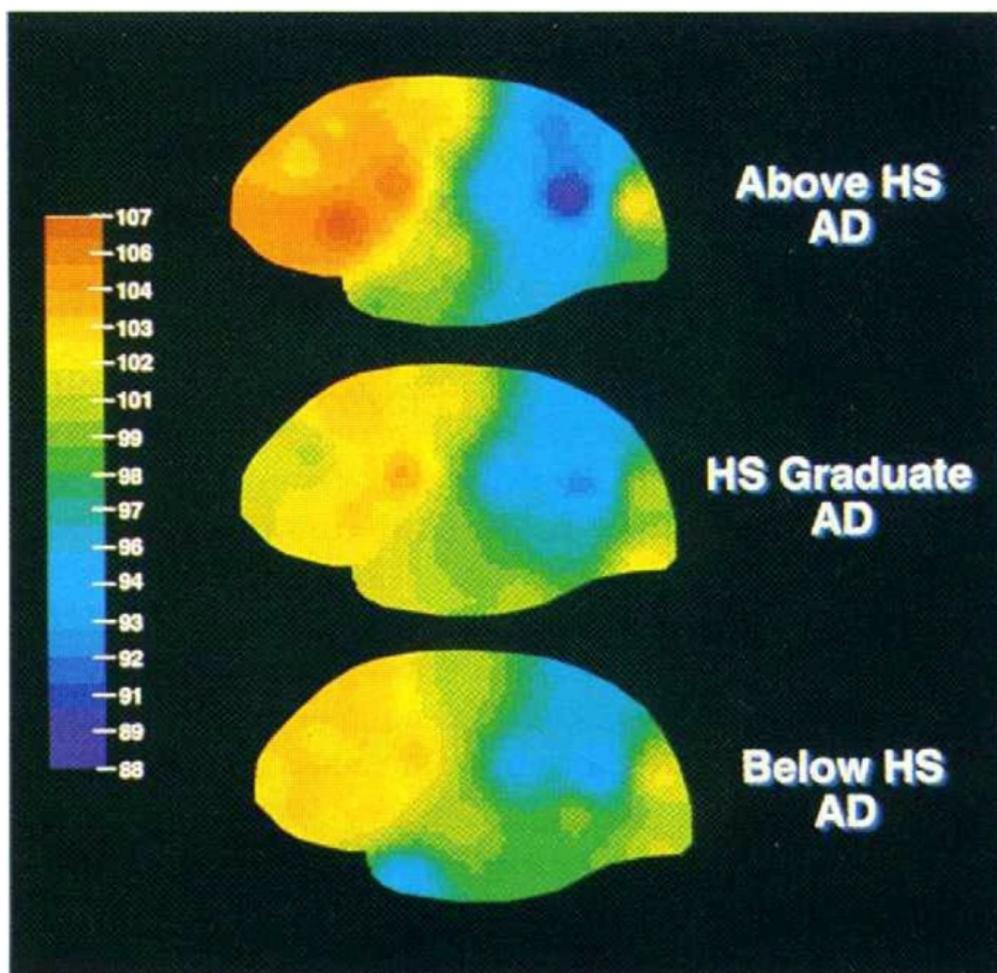


Figura 1: flusso sanguigno in pazienti con diversa scolarità e AD

Stern ipotizzò quindi la presenza di una “riserva” capace di compensare i cambiamenti neuropatologici del AD e di ritardare l'insorgenza delle sue manifestazioni cliniche, senza però darle un nome specifico. Nello studio considerò solo l'educazione come parametro di relazione con la malattia, ma specificò già che potevano esserci altre “covarianti” della scolarità come successivamente si sono rivelate essere elementi come la realizzazione professionale.³²

Nel 1994, in uno studio successivo, Stern e colleghi³, presero in oggetto 593 individui non affetti da demenza di età pari o superiore a 60 anni che seguirono per 4 anni, al termine dei quali fecero numerose considerazioni. Innanzitutto, osservarono che gli individui con meno di 8 anni di istruzione avevano un rischio relativo di sviluppare demenza pari almeno al doppio (2,02) rispetto a quelli con maggior scolarità. Inoltre, gli autori non si limitarono a valutare l'impatto degli anni di studio, ma presero in considerazione anche il rendimento professionale, per il quale vennero divisi in due gruppi occupazionali: 1) a basso livello (non qualificati/semiqualificati, qualificati nel commercio o nell'artigianato e impiegati) e 2) alti livelli occupazionali (manager aziendale/governo e professionale/tecnico). Anche in questo caso fu osservato che i soggetti appartenenti alla categoria più “elevata” avevano un rischio relativo 2,25 minore, rispetto agli altri soggetti dello studio, di andare incontro a demenza. Fu inoltre osservato che il rischio minore aumentava a 2,87 quando i fattori legati alla scolarità e all'occupazione venivano considerati insieme.

Già, quindi, nel 1994 si è capito che non era solo l'educazione ad avere un impatto contro lo sviluppo di patologie neurodegenerative, ma lo stesso ruolo era svolto anche dalle esperienze lavorative.

In uno studio successivo del 2001⁴, sempre basato su anziani non dementi, ci si è chiesti se ci fossero altri elementi impattanti oltre alla professione e al suo rendimento, per cui si è valutata la partecipazione alle seguenti 13 attività ricreative: lavorare a maglia o fare musica o un altro hobby; fare una passeggiata o un'escursione; visitare amici o parenti; ricevere visite da amici o parenti; fare attività fisica; andare al cinema o al ristorante o a eventi sportivi; leggere riviste, giornali o libri; guardare la televisione o ascoltare la radio; fare volontariato; giocare a carte, o a dei giochi o a bingo; andare in un club o in centro; andare a lezione; andare in chiesa o in una sinagoga o in un tempio. Ai partecipanti è stato quindi chiesto se nel mese precedente la visita avessero svolto queste attività, e sono stati quindi divisi tra coloro che avevano una bassa partecipazione a queste attività (≤ 6) e coloro che invece le svolgevano più frequentemente (> 6). È stato quindi scoperto che i soggetti che frequentavano più attività ricreative avevano un rischio del 38% in meno di sviluppare demenza.

Come già visto per quanto riguarda la riserva cerebrale, anche per quanto riguarda la riserva cognitiva si è pensato ad una possibile correlazione con il declino cognitivo associato all'età. In particolare è stata presa in considerazione l'alfabetizzazione (e quindi associata presumibilmente alla qualità dell'istruzione e alla sua durata), il cui maggior livello corrispondeva ad un decadimento più lento delle funzioni esecutive, delle abilità linguistiche e della memoria³³. Questi risultati sono confermati da molti altri studi^{34,35,36,37,38,39,40,41} che hanno provato come l'istruzione e i fattori ad essa legati siano in grado di ritardare l'insorgenza non solo della demenza, ma anche di far fronte in modo più efficace ai cambiamenti cerebrali riscontrati durante il normale invecchiamento.

Se finora, per quanto detto, la relazione tra riserva e declino cognitivo sembra lineare, ecco che vi è una scoperta sorprendente, che riguarda proprio i soggetti con riserva cognitiva più elevata, nei quali si è visto che, una volta che l'AD emerge, questo progredisce più velocemente.

Nel 1995 infatti si è svolto uno dei primi studi riguardanti l'argomento, che metteva a confronto tra loro pazienti con diagnosi probabile di AD, abbinati per gravità clinica al basale e seguiti per un periodo di 4 anni. Nello studio si è osservato che coloro che avevano un maggior livello di istruzione o dei migliori risultati professionali erano deceduti prima rispetto agli altri⁷, risultato che può sembrare controintuitivo, visto che generalmente uno status socioeconomico più basso è associato ad un aumento del rischio di mortalità. Questo risultato quindi ci permette di capire che a parità del livello di gravità clinica valutata, la patologia di base del AD è più avanzata nei pazienti con una maggiore istruzione, con conseguente riduzione della durata della malattia diagnosticata prima della morte. Questi risultati suggeriscono che l'istruzione influenza sistematicamente le valutazioni globali della gravità della malattia e che fornisce una riserva contro le manifestazioni cliniche del AD.

Sulla scia di questi risultati, sempre considerando due gruppi in funzione dell'educazione o dell'occupazione, ci si è chiesti se vi fosse anche una differenza relativa alla velocità con cui declina la performance cognitiva, e si è scoperto che se in media i punteggi di un test di memoria diminuivano di circa un punto all'anno, nei soggetti con un livello di istruzione o di lavoro più elevato il punteggio decresceva più rapidamente ogni anno.⁴²

Successivamente è stato anche dimostrato che anche la rapidità di declino della funzione cognitiva nei pazienti con AD non è funzione della sola scolarità, ma anche delle attività ricreative svolte prima dell'insorgenza della demenza.⁴

Nel gruppo a maggior declino non vi è quindi una relazione lineare tra il grado di patologia e le manifestazioni cliniche, perché c'è qualcosa che interferisce, che permette di far fronte alla neurodegenerazione senza aver sintomi e questo qualcosa è proprio la maggior riserva cognitiva.

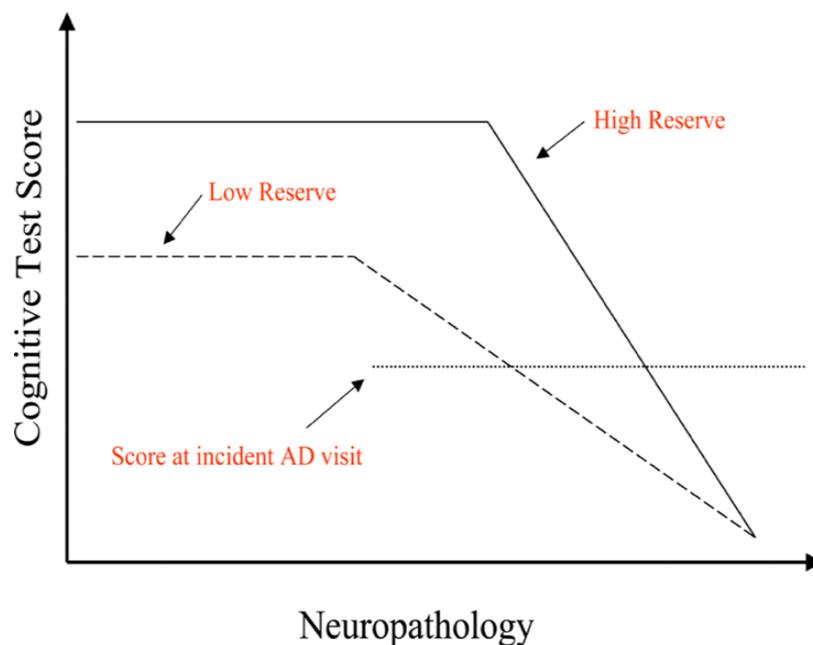


Figura 2: Modello teorico delle funzioni cognitive al progredire della neuropatologia

Una spiegazione teorica per questi risultati può essere illustrata dalla figura 2³¹ che illustra un possibile modello dell'andamento delle funzioni cognitive al progredire della neuropatologia, nei pazienti con alta e bassa riserva cognitiva. Secondo tale modello, gli individui con riserva cognitiva più elevata hanno una maggiore tolleranza alla patologia per cui il punto in cui le funzioni cognitive iniziano a essere influenzate sarà ritardato rispetto a quelli con una riserva cognitiva inferiore. Tuttavia, assumendo

che esista un punto comune in cui la patologia è così grave che le funzioni cognitive sono nulle e che tale punto sia comune per gli individui con alta e bassa riserva cognitiva, gli individui con riserva cognitiva più elevata inizieranno il loro declino cognitivo quando la patologia è più avanzata e avranno conseguentemente un declino più rapido verso il punto comune in cui la patologia diventa manifesta a livello funzionale.

Oltre a quanto già visto, esistono in letteratura molti altri studi sulla riserva cognitiva. Ad esempio, si è dimostrato che un alto livello di educazione riduce il rischio di demenza di circa il 50% negli esseri umani con l'allele ApoE-4, il più forte fattore di rischio genetico conosciuto per l'AD che non è una mutazione.⁴³ È stato anche dimostrato che il QI premorbo funge da scudo contro l'insorgenza della demenza.⁴⁴ Rentz e colleghi⁴⁵ hanno inoltre scoperto che all'interno di un gruppo di persone cognitivamente normali, quando i punteggi della memoria venivano aggiustati in base al QI, mostravano una correlazione con la perfusione cerebrale nelle aree del cervello che erano vulnerabili alla patologia precoce del AD.

1.3. **Mantenimento cerebrale (*Brain maintenance*)**

Concludiamo con il concetto di mantenimento cerebrale che è stato anche l'ultimo ad essere introdotto da Nyberg e colleghi nel 2012⁴⁶. Mentre la riserva cerebrale ha il compito di spiegare l'assenza di sintomatologia nonostante la presenza di una patologia cerebrale, il concetto di mantenimento cerebrale si focalizza su tutte quelle condizioni che promuovono la conservazione dell'integrità neurochimica, strutturale

e funzionale del cervello in età avanzata. Pertanto, in questo caso, il focus è diverso da quello della riserva cerebrale, (che si concentra sullo studiare i processi neurodegenerativi in atto), in quanto l'attenzione si concentra proprio sulla relativa mancanza o sul rinvio dei cambiamenti cerebrali senescenti, compresa la patologia⁴⁶.

Partendo dall'osservazione che alcune persone “mantengono” il proprio cervello meglio di altri con l'avanzare dell'età e che questo è associato a un declino cognitivo inferiore, il mantenimento cerebrale studia quindi come si riducano i cambiamenti cerebrali legati all'età e alle patologie su basi genetiche e sugli stili di vita. Mentre la riserva cerebrale ha quindi come obiettivo la rappresentazione dello stato cervello in qualsiasi momento in relazione a patologie cerebrali, il mantenimento cerebrale studia il processo di mantenimento o addirittura di potenziamento del cervello nel tempo¹. Il mantenimento cerebrale rispetta anche il concetto fondamentale che il cervello si modifica in base all'esperienza: la genetica e lo stile di vita, possono avere un impatto sul mantenimento cerebrale.

Il mantenimento cerebrale si distingue anche dalla riserva cognitiva. Il mantenimento cerebrale cattura i processi alla base della conservazione strutturale del cervello con l'età e si potrebbe studiare considerando coetanei della stessa età. La riserva cognitiva, d'altra parte, si concentra su come si sviluppino i processi cognitivi indipendentemente da quanto bene sia stata mantenuta la struttura cerebrale. Pertanto, il mantenimento cerebrale riguarda l'“hardware”, mentre la riserva cognitiva riguarda il “software”, ovvero il funzionamento del cervello al di là della mera struttura cerebrale⁴⁷.

La maggior parte delle prove a favore del mantenimento cerebrale si basa su studi sull'invecchiamento normale. Come accennato in precedenza, gli studi longitudinali

hanno dimostrato che un minor numero di cambiamenti cerebrali legati all'età nel corso del tempo, valutati attraverso misure come il volume cerebrale e lo spessore corticale, sono associati a una maggiore conservazione della cognizione. Molti fattori genetici e di stile di vita sono stati messi in relazione con il mantenimento cerebrale. Più recentemente, i dati hanno iniziato a suggerire che il concetto di mantenimento del cervello può essere applicato anche all'aggregazione differenziale di patologie come le placche neuritiche⁴⁸.

Al fine di ricavare misure di mantenimento cerebrale e di riserva cognitiva, Habeck e colleghi⁴⁷ hanno utilizzato i dati strutturali del cervello di 368 adulti residenti in comunità, di età compresa tra i 20 e gli 80 anni., riscontrando che il mantenimento cerebrale e la riserva cognitiva non sono correlati, per cui i valori di una misura non implicavano nulla riguardo all'altra misura. Tuttavia, le misure utilizzate sono risultate positivamente correlate con l'intelligenza verbale e l'istruzione, suggerendo un'influenza formativa di quest'ultima su entrambe le misure. Tali misure, dimostrate essere robuste grazie a diverse simulazioni statistiche, consentono di quantificare il mantenimento cerebrale e la riserva cognitiva per singoli soggetti sulla base dell'età, delle prestazioni neuropsicologiche e delle misure strutturali del cervello, mentre è ancora oggetto di ricerca l'analisi del potere prognostico di queste misure per quanto riguarda lo stato cognitivo futuro.

1.4. La riserva cognitiva nelle patologie neurodegenerative

Nelle precedenti sezioni abbiamo introdotto i concetti di riserva cerebrale, riserva cognitiva e mantenimento cerebrale cercando di evidenziarne le differenze, sebbene sia evidente come questi concetti siano intimamente collegati e spesso non distintamente utilizzati in letteratura che principalmente si è focalizzata sullo studio di tali concetti nel AD. In questa sezione ci focalizziamo sugli studi che hanno avuto come oggetto altre patologie neurodegenerative, diverse dal AD, ed in particolare la demenza frontotemporale (FTD) e la demenza a corpo di Lewy (DLB).

Il primo studio sulla riserva cerebrale nella FTD, è stato di Pernecky e colleghi⁶ che partendo dall'assunzione che se la riserva cerebrale è caratterizzata da caratteristiche strutturali del cervello umano, (quali più neuroni o sinapsi o maggiore dimensione del cervello), allora tale riserva non dovrebbe avere un impatto limitato al solo AD, sono andati ad esplorare il concetto di riserva cerebrale nella FTD. Coerentemente con la previsione, Pernecky e colleghi hanno trovato una relazione inversa tra gli anni di istruzione scolastica e le variabili (in particolare il tasso metabolico cerebrale regionale di utilizzo del glucosio, rCMRglc) usate tipicamente come misura in vivo delle patologie neurodegenerative tra cui la FTD. Tale primo studio non indica che l'istruzione renda immuni dai cambiamenti neuropatologici della FTD. Suggerisce piuttosto che la patologia avanzi in modo indipendente dell'istruzione, e che l'istruzione fornisca solo una riserva che consente alle persone di far fronte più a lungo alla malattia prima che i sintomi siano espressi clinicamente, analogamente a quanto visto per l'AD. Studi successivi hanno visto che l'istruzione superiore è inversamente associata alla FDG-PET e alla perfusione cerebrale nella corteccia frontale bilaterale dei soggetti FTD, se controllata per le variabili demografiche e le prestazioni

cognitive^{49,50}, mentre un'associazione simile era già stata osservata nei giri temporali inferiori, paraippocampali e sopramarginali di sinistra in una piccola coorte di undici soggetti con nfPPA.⁵¹ Sebbene questi studi abbiano fornito una prova indiretta del fatto che un'istruzione superiore consenta di tollerare una maggiore patologia a un determinato livello di cognizione, non hanno quantificato la riserva, cioè la misura in cui la cognizione era superiore a quella attesa sulla base di un dato livello di patologia. Tuttavia, Borroni e colleghi⁵² hanno osservato un'importante differenza tra FTD e AD cioè che il livello di istruzione gioca un ruolo diverso tra le due patologie, con un impatto significativamente maggiore nella FTD.

Gli stessi autori hanno poi dimostrato l'anno successivo che nei pazienti con bvFTD, il raggiungimento di un livello occupazionale più elevato interessa settori specifici della corteccia, più precisamente la corteccia frontale mesiale e la corteccia cingolata anteriore, mentre l'effetto protettivo dell'istruzione è dovuto al reclutamento della corteccia frontale dorsolaterale, bilateralmente.⁴⁹ Quest'ultimo risultato è in accordo con l'osservazione di Pernecky e colleghi⁶ che hanno trovato un'associazione inversa tra gli anni di scolarizzazione e la corteccia frontale inferiore bilaterale in 29 pazienti con FTD.

Anche per quel che concerne la DLB, Pernecky e colleghi⁵ sono andati ad analizzare una coorte di 54 pazienti con DLB *disorders* sottoponendoli sia ad esami di *imaging* come la FDG-PET e la RM, che alla batteria neuropsicologica CERAD (*Consortium to Establish a Registry for AD Neuropsychological Assessment Battery*) che presenta al suo interno il *Mini Mental State Evaluation* (MMSE) e che è stato concepito per fornire un metodo efficiente e standardizzato per valutare il funzionamento cognitivo nei soggetti affetti da AD⁵³ ed è stata utilizzata la scala B-ADL per analizzare le

difficoltà presenti nelle attività quotidiane. Per distinguere invece pazienti con diversi livelli di educazione son stati divisi in *low-EDU* e *high-EDU* a seconda che abbiano avuto un'educazione maggiore o minore a 11 anni.

Hanno quindi osservato innanzitutto un'associazione inversa significativa tra il punteggio B-ADL e il *regional cerebral metabolic rate of glucose consumption* (rCMRglc) in aree corticali estese, tra cui regioni della corteccia prefrontale, temporoparietale, occipitale e del precuneo.

Oltre a ciò, hanno analizzato la presenza di un eventuale effetto modificatore, dato dal livello di istruzione, sull'associazione tra riduzioni del rCMRglc e compromissione delle ADL. Nonostante non siano state identificate differenze metaboliche significative tra i due gruppi di istruzione, sono state rilevate associazioni significativamente diverse tra la rCMRglc e il punteggio B-ADL nel giro occipitale medio destro (BA 19). L'analisi ha infatti rivelato una pendenza di regressione più ripida per questa associazione nel gruppo a bassa istruzione rispetto al gruppo ad alta istruzione, indicando una correlazione più forte tra i deficit metabolici e quotidiani nel gruppo a bassa istruzione. Nel suddetto studio, le pendenze di regressione significativamente diverse tra i due gruppi educativi erano localizzate nella BA 19, che rappresenta il punto di differenziazione dei due flussi visivi. Il flusso dorsale, da un lato, è essenzialmente coinvolto nella percezione e nell'interpretazione delle relazioni spaziali, nell'immagine accurata del corpo e nell'apprendimento di compiti che implicano la coordinazione del corpo nello spazio. Il flusso ventrale, invece, è associato al riconoscimento degli oggetti e alla rappresentazione delle forme.⁵⁴

Nonostante queste regioni siano delle zone tipicamente colpite dalla patologia nei disturbi associati alla DLB⁵⁵, già allora gli autori avevano sospettato che l'effetto dell'educazione non fosse limitato alla BA19, ma che effetti simili possano essere riscontrati anche nella maggior parte delle regioni cerebrali colpite da neurodegenerazione.

Lo studio, quindi, ha permesso di capire che le alterazioni metaboliche cerebrali sono significativamente associate alla perdita delle funzioni quotidiane nei disturbi associati alla DLB, ma soprattutto che l'istruzione modifica questa associazione, aprendo quindi la strada allo studio della riserva nei pazienti con DLB. È stato poi dimostrato che pazienti con un buon livello di istruzione possono compensare più danni cerebrali fino a raggiungere lo stesso grado di compromissione delle ADL delle loro controparti meno istruite.⁵⁶

1.5. Elementi per la misura della riserva cognitiva

Negli ultimi anni sono stati compiuti numerosi sforzi al fine di misurare la riserva cognitiva, e spesso la scelta dei diversi proxy è ricaduta sul livello di educazione, che è il parametro più comunemente usato. Come possiamo infatti vedere negli studi di autori come Stern⁵⁷, Velenzuela e Sachdev⁵⁸, Christensen⁵⁹ o Alexander⁶⁰, essi utilizzano diverse variabili, ma tutti considerano sempre gli anni di studio o il grado di alfabetizzazione, in alcuni casi su scala ordinale e in altri su scala numerica. Un primo modo per valutare la riserva cognitiva consiste quindi nell'andare a calcolare gli anni di studio compiuti dal soggetto.

Gli altri criteri utilizzati sono fattori come l'occupazione che, come già detto, può rappresentare una fonte additiva e indipendente di riserva cognitiva^{61,62,32}, ovviamente in funzione del carico cognitivo indotto. Di solito si prende in considerazione l'ultimo lavoro svolto o quello che è durato più a lungo. Correlati a questa troviamo anche il prestigio percepito e/o il salario che sono altri indici comunemente usati.

Sono spesso considerate anche le attività ricreative, sia in ambito intellettuale, sociale e fisico, anche in fase premorbosa, registrate con diversi strumenti e frequenze.^{63,64,65,66}

L'intelligenza è un altro indice utilizzato frequentemente^{60,67,63,68}, in cui il IQ o il IQ pre-morboso sono i proxy più utilizzati per stimare la riserva cognitiva. Anche in questo caso, sono stati usati diversi modi per misurare il IQ. Quelli più frequentemente usati sono il *Vocabulary Subtest della Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS⁶⁹) e il *National Adult Reading Test* (NART).⁷⁰

Data quindi la grande varietà di proxy a disposizione creare delle procedure o delle scale di misurazione è molto complicato, specialmente quando si tratta di compararla l'una con l'altra, motivo per cui anche utilizzare la riserva cognitiva in ambito clinico è piuttosto difficile.

Nonostante ciò, gli studiosi Nucci, Mapelli e Mondini⁷¹ hanno proposto, nel 2011, un nuovo questionario, il Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRIq), e un nuovo indice, il Cognitive Reserve Index (CRI).

Il CRIq comprende alcuni dati demografici (data e luogo di nascita, sesso, luogo di residenza, nazionalità, stato civile) e 20 item raggruppati nelle tre sezioni istruzione, attività lavorativa e tempo libero, a ognuna delle quali è associato un punteggio.

Vediamo nel dettaglio le tre sezioni:

- CRI-Scuola: anni di istruzione (compresa eventuale specializzazione) più eventuali corsi di formazione (della durata di almeno sei mesi, con un punteggio di 0,5 per ogni sei mesi). Il punteggio grezzo di questa sezione è la somma di questi due valori.
- CRI-Lavoro: professioni in età adulta. Sono disponibili cinque diversi livelli di attività lavorativa, in relazione al grado di coinvolgimento intellettuale e di responsabilità personale: (1) lavoro manuale non qualificato (ad esempio, agricoltore, autista di auto, operatore di call center); (2) lavoro manuale qualificato (ad esempio, artigiano, impiegato, parrucchiere); (3) lavoro non manuale o tecnico qualificato (ad esempio, commerciante, insegnante di scuola materna, agente immobiliare); (4) occupazione professionale (ad esempio, avvocato, psicologo, medico); (5) occupazione altamente intellettuale (ad esempio, professore universitario, giudice, top manager). L'attività lavorativa è stata registrata come numero di anni trascorsi in ciascuna professione nell'arco della vita. Il punteggio grezzo di questa sezione è il risultato degli anni di attività lavorativa moltiplicati per il livello cognitivo del lavoro (da uno a cinque), come descritto sopra.
- CRI-Tempo Libero: occupazioni cognitivamente stimolanti svolte durante il tempo libero (al di fuori cioè del tempo di lavoro o dell'orario scolastico). Inizialmente sedici (poi diventati diciassette) item associabili a varie attività intellettuali (ad esempio, leggere giornali o libri, suonare), sociali (partecipazione ad attività di beneficenza, andare in un museo, viaggiare) e fisiche (sport, ballo). Sono stati considerati la frequenza (cioè mai/ raramente,

spesso/semprè) e il numero di anni (da quanto tempo ogni attività veniva svolta). Il punteggio grezzo di questa sezione è il numero totale di anni di attività la cui frequenza era spesso/semprè. È stato inoltre incluso anche un punteggio relativo al numero di figli, alla cura degli animali domestici e alla gestione del conto corrente in banca.

I punteggi di queste tre sezioni vengono quindi sommati per andare a calcolare il CRI-Totale che darà una stima sul grado complessivo di riserva cognitiva.

Questo questionario è tutt'ora uno degli strumenti più utilizzati nel calcolo della riserva, proprio per il fatto che indaga anche domini diversi dall'educazione.

Capitolo 2 – La Demenza a Corpi di Lewy

La Demenza a Corpi di Lewy (DLB) è una patologia neurodegenerativa facente parte, insieme alla demenza associata al morbo di Parkinson (*Parkinson's disease dementia PDD*), delle cosiddette “*Lewy Body Dementias*” che rappresentano la seconda forma più frequente di demenza su base neurodegenerativa nella popolazione anziana (≥ 65 anni) dopo la malattia di Alzheimer (*Alzheimer disease AD*).⁷² Al fine di consentire una corretta diagnosi differenziale tra le due si è deciso che: il termine DLB debba essere utilizzato se la demenza si manifesta prima o in concomitanza con il Parkinson (PD) o entro 1 anno dalla comparsa dei sintomi motori. La PDD si riferisce invece alla demenza che inizia 1 anno o più dopo la diagnosi di PD ben accertata.⁷²

Dal punto di vista neuropatologico sono quindi caratterizzate dalla deposizione a livello corticale e sottocorticale dei corpi di Lewy, con variazioni nell'insorgenza temporale dei sintomi motori e cognitivi.^{73,74}

Sono disordini estremamente eterogenei con pazienti che presentano una grande varietà di sintomi, che possono essere cognitivi, neuropsichiatrici, motori, autonomici e con alterazioni del sonno.^{73,75}

Le *Lewy Body Dementias* devono essere considerate con grande attenzione a causa della grande compromissione dal punto di vista cognitivo, neuropsichiatrico, motorio, autonomico e delle alterazioni del sonno^{73,75} sul soggetto, ma anche di un'istituzionalizzazione più precoce, di costi più elevati, di una mortalità più precoce e di una peggiore qualità di vita rispetto al AD⁷⁶⁻⁸⁰. Nonostante l'enorme importanza per la salute pubblica dei pazienti con DLB⁸¹, essi rimangono relativamente poco studiati.

2.1. Epidemiologia

La DLB colpisce circa 1,4 milioni di persone negli Stati Uniti⁸² ed è stato dimostrato che la DLB rappresenta il 3,8% delle nuove diagnosi di demenza, con stime di prevalenza che indicano che la DLB rappresenta il 4,2% delle diagnosi di demenza in ambito comunitario e il 7,5% delle diagnosi in ambito di assistenza secondaria.⁸³

Parlando di fattori di rischio l'età è sicuramente quello più significativo, con la maggior parte dei casi che diventano clinicamente evidenti all'incirca tra i 70 e gli 85 anni di età⁸², altri fattori possono essere il sesso maschile (è infatti più comune negli uomini che nelle donne⁸⁴), la familiarità per demenza, i traumi cranici ed anche la depressione e lo scarso introito di caffeina.⁸⁵

Tra le persone di età superiore ai 75 anni, la DLB rappresenta circa il 5% di tutti i casi di demenza.⁸⁶

In riferimento alla mortalità e morbilità i pazienti con DLB presentano un rischio di ospedalizzazione o morte a causa di un evento avverso (esempio: cadute o infezioni respiratorie) maggiore rispetto all'AD.

La sopravvivenza invece tra DLB e AD è piuttosto sovrapponibile, con un tempo medio di 5-8 anni.⁷⁶

2.2. Neuropatologia

I tratti distintivi della DLB sono le inclusioni neuronali di α -sinucleina (corpi di Lewy e neuriti di Lewy), più precisamente all'interno del citoplasma, la cui formazione e il successivo accumulo portano al danno e alla frammentazione mitocondriale, innescando infine una cascata di apoptosi e morte neuronale⁸⁷. L' α -Sinucleina è una

proteina di 140 amminoacidi che viene espressa nel cervello e in particolare la troviamo in abbondanza nelle terminazioni nervose presinaptiche.^{88,89}

In queste patologie però abbiamo degli accumuli di proteine di α -sinucleina anomale, cioè fosforilate, troncate e nitate e presentano una solubilità anomala che fa sì che si vengano a formare specie oligomeriche che andranno poi ad aggregarsi in fibrille per essere infine ubiquitinate.⁹⁰

Si ritiene che la diffusione dei corpi di Lewy nella DLB segua uno schema simile a quello proposto per il PD da Braak e colleghi.⁹¹ In questo sistema di stadiazione patologica, la deposizione dei corpi di Lewy non si verifica simultaneamente, ma si verifica dapprima nel nono e decimo nervo cranico e nel sistema reticolare, per poi diffondersi caudalmente nel tronco encefalico e nel sistema limbico e quindi verso l'alto nella neocorteccia.

Attualmente non è stato chiarito perché l' α -sinucleina abbia una predilezione iniziale per i neuroni del nervo vago, del nervo olfattivo e dei nuclei del tronco encefalico, ma la deposizione dei corpi di Lewy in queste sedi porta ai sintomi aspecifici che si manifestano nelle prime fasi del decorso della malattia, come l'anosmia (causata dalla morte dei neuroni nel nervo olfattivo) e la costipazione (causata dalla morte dei neuroni nel nervo vago). Un altro sintomo precoce, che spesso si manifesta anni prima della diagnosi di DLB, è il disturbo del comportamento nel sonno REM (*Rapid Eye Movements*) che prende il nome di RBD (*Rapid eye movement sleep behavior disorder*), che deriva dall'accumulo di corpi di Lewy nell'ipotalamo e nel sistema di attivazione reticolare.

I neuroni più coinvolti sono quelli dopaminergici e colinergici^{92,93} la cui perdita porterà a delle conseguenze ben precise. In particolare, a seguito della disfunzione colinergica

si avrà un deterioramento della memoria e dell'apprendimento, mentre quella dopaminergica sarà responsabile del deterioramento del sonno, del comportamento, della cognizione, del movimento e dell'umore. La distruzione di questi neuroni e i sintomi seguenti costituiscono i principali criteri diagnostici della DLB.⁹⁴

È interessante notare che le autopsie rivelano la presenza di corpi di Lewy in circa il 10%-15% di tutti i cervelli esaminati in individui di età superiore ai 60 anni, nonostante l'assenza di sintomi nella maggior parte di questi individui.⁹⁵

2.3. Criteri Diagnostici

I criteri diagnostici della DLB sono stati rivisti relativamente recentemente. Nel 2017 infatti si è tenuto il quarto Workshop del Consortium sulla Demenza a Corpi di Lewy⁷³ andando così a perfezionare e completare i precedenti criteri proposti per la demenza da corpi di lewy corticali⁹⁶ e per la *senile dementia of Lewy body type* (SDLT).⁹⁷ Dal 2017 i criteri clinici sono quindi divisi da quelli strumentali (biomarkers), includendo in base a questi due livelli di probabilità, dando per certa solo la diagnosi realizzata con l'esame autoptico.

Un elemento che però deve essere obbligatoriamente per poter fare diagnosi di DLB è la demenza, definita come un declino cognitivo progressivo che deve avere un impatto tale da compromettere le attività tipiche del *daily living*.

In particolare la diagnosi di demenza si fonda su precisi criteri definiti dal DSM-V:⁹⁸

- Evidenza di un significativo declino cognitivo, rispetto ad un precedente livello di performance, osservabile in uno più domini cognitivi (linguaggio, funzioni esecutive, attenzione complessa, apprendimento e memoria, percettivo-

motorio, cognizione sociale) riportata dal paziente stesso o da un familiare o dal medico

- Declino cognitivo che interferisce con l'autonomia e l'indipendenza del paziente nell'affrontare le attività della vita quotidiana. Come minimo, deve essere richiesta assistenza per le attività strumentali complesse della vita quotidiana, come il pagamento delle bollette o la gestione dei farmaci.
- I deficit cognitivi dimostrati non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirio.
- Il deterioramento cognitivo non deve essere spiegato meglio da un altro disturbo mentale come la schizofrenia o un disturbo depressivo maggiore.

I due test di screening più comunemente utilizzati per la diagnosi di demenza sono sicuramente il MOCA (*Montreal Cognitive Assessment*) e il MMSE (*Mini Mental State Examination*), con il primo che si è dimostrato essere il migliore per diagnosticare il deterioramento cognitivo nei disturbi da corpi di Lewy.^{99,100}

Le caratteristiche cliniche sono state inoltre ripartite in due categorie: core e di supporto.

Le prime comprendono: disturbo comportamentale del sonno REM (RBD); cognizione fluttuante specialmente nel mantenimento dello stato di allerta e di attenzione; allucinazioni visive ricorrenti solitamente ben strutturate; parkinsonismo.

Le seconde sono elementi che si ritrovano comunemente nei pazienti con DLB e possono presentarsi precocemente nel decorso della malattia. Comprendono quindi un'importante sensibilità ai neurolettici, instabilità posturale, cadute frequenti, sincope, gravi disfunzioni autonome (ad esempio stipsi, ipotensione ortostatica,

incontinenza urinaria), ipersonnia e iposmia, allucinazioni in altre modalità (ad esempio allucinazioni uditive⁹⁷), deliri, apatia, ansia e depressione.⁷³

I biomarcatori diagnostici vengono classificati come indicativi e di supporto.

I primi comprendono una ridotta captazione del trasportatore della dopamina (DAT) a livello dei nuclei della base su Single Photon Emission Computed Tomography-SPECT (SPECT) o Positron Emission Tomography-PET (PET), una ridotta captazione di 123-iodio-MIBG su scintigrafia miocardica, la mancanza di atonia durante il sonno REM visibile alla polisonnografia (quindi la presenza di RBD).

I secondi sono costituiti da criteri diagnostici con specificità non ancora abbastanza consolidata e includono la relativa conservazione delle strutture del lobo temporale mediale alla TC o alla RM, una bassa captazione generalizzata alla scansione di perfusione/metabolismo SPECT/PET con ridotta attività occipitale e/o il segno dell'isola del cingolo alla FDG-PET e alla SPECT di perfusione cerebrale¹⁰¹ e una prominente attività EEG a onde lente posteriore con fluttuazioni periodiche nell'intervallo pre-alfa-teta.⁷³

Come accennato inizialmente la diagnosi di DLB può essere definita come probabile o possibile:

- Si considera probabile quando si ha la presenza di demenza, che è una condizione essenziale, e oltre a questa si manifestano o almeno due tra i criteri clinici principali con o senza la presenza di biomarker indicativi oppure si ha un criterio clinico principale più almeno un biomarker indicativo.
- Parliamo invece di possibile se, oltre alla ovvia presenza di demenza, si ha un criterio clinico principale oppure almeno un biomarker indicativo.

2.4. Manifestazioni cliniche

Come già detto nella sezione sui criteri diagnostici, la presenza di demenza rappresenta il prerequisito essenziale per poter far diagnosi di malattia a Corpi di Lewy e come dimostrato da Auning e colleghi¹⁰² il sintomo più frequentemente lamentato dai soggetti da loro analizzati era proprio la presenza di demenza con una prevalenza del 57%. Tra le funzioni cognitive quelle maggiormente compromesse sono quelle attentive, esecutive e le abilità visuo-spaziali. Le capacità mnesiche sono invece conservate almeno nelle fasi iniziali della malattia^{103,104} e anche le abilità linguistiche, come la denominazione del confronto, sono spesso conservate.¹⁰⁵

Altro elemento molto frequente (e infatti fa parte delle caratteristiche core) sono le fluttuazioni cognitive, che già da tempo rappresentano l'aspetto più caratteristico della Malattia a Corpi di Lewy¹⁰⁶ e che si riscontrano nel 50/75% dei soggetti affetti da DLB.¹⁰⁷ Si manifestano come improvvisi cambiamenti dei livelli di cognizione, attenzione e eccitazione, che possono anche portare ad un'eccessiva sonnolenza durante il giorno o ad una vera e propria interruzione del processo di pensiero.^{73,108} Soventemente ci possono essere discorsi incomprensibili o un'alterazione dello stato di coscienza tale per cui la persona "sembra smarrita"⁷³. Vengono infatti tipicamente descritte come simili a uno stato di delirio. Possono manifestarsi come improvvisi cambiamenti nei livelli di cognizione, attenzione ed eccitazione⁷³. Può anche manifestarsi come difficoltà a svolgere più compiti contemporaneamente e può far dimenticare l'argomento di discussione in una conversazione.

Sulla loro tempistica di manifestazione ci sono dati discordanti: secondo alcuni studi rappresenterebbero una manifestazione tardiva, comparso 4,5 anni dopo i sintomi

cognitivi,¹⁰⁹ mentre altri hanno dimostrato la loro presenza nel 30¹¹⁰/60%¹¹¹ dei pazienti in fase prodromica. Complessivamente sono lievemente meno presenti nel PDD rispetto alla DLB.^{112,113}

Dal punto di vista neuropatologico queste fluttuazioni cognitive sono probabilmente dovute al coinvolgimento talamico.¹¹⁴ Watson e colleghi¹¹⁵ hanno infatti dimostrato come la disfunzione attentiva e le fluttuazioni cognitive siano correlate a modelli distinti di atrofia talamica e possano predire un declino più rapido della disabilità nella DLB.¹¹⁵

Un altro dei sintomi maggiormente presenti sono le allucinazioni visive che normalmente consistono in allucinazioni complesse in cui i pazienti possono riferire di vedere animali, persone o oggetti.¹¹⁶ I malati sono quindi consapevoli della presenza di queste allucinazioni e tendono a riferire il loro verificarsi ai familiari più cari. Tendono inoltre ad essere uno dei primi sintomi della patologia e a non diminuire con il progredire della patologia. Data poi la loro peculiarità, rappresentano uno strumento molto utile nella diagnosi differenziale con le altre patologie.¹¹⁷ È interessante notare come, mentre la DLB sia più frequente negli uomini piuttosto che nelle donne, questo sintomo tenda a manifestarsi più frequentemente nelle donne (82% rispetto a 66%).¹¹⁸ Solitamente vengono riferite come ben tollerate dai pazienti ed emotivamente neutre, anche se raramente possono essere riferite emozioni forti, tra cui la paura intensa.¹¹⁹ Tendono a verificarsi in modo acuto, indipendentemente dalla compromissione dei domini visuo-spaziali e percettivi, e dal punto di vista neuropatologico si è visto che son dovute alla presenza di Corpi di Lewy a livello delle aree limbiche e temporali. In

alternativa, si verificano comunemente dopo la somministrazione di agonisti della dopamina nei pazienti con PDD.¹¹⁸

Oltre a queste possono comparire nella malattia altri tipi di allucinazioni, anche se con una minor frequenza. Ad esempio le allucinazioni uditorie nello studio di Klatka e colleghi¹²⁰ son state riportate in circa il 30% dei pazienti con diagnosi confermata di DLB.

Tra i sintomi sicuramente più peculiari e frequenti, potendo arrivare a manifestarsi in fino all'80% dei pazienti,¹²¹ troviamo il *Rapid eye movement sleep behavior disorder* (RBD), che può precedere di diversi anni l'esordio della DLB. In questo caso le persone affette è come se “vivessero” i propri sogni a causa della mancanza della fisiologica atonia muscolare presente nel sonno REM. Durante le visite, infatti, i partner di pazienti affetti da RBD riferiscono spesso che il compagno/a malato si agita nel letto, arrivando anche a scalciare, dare pugni, piangere o urlare. La frequenza di questi episodi non è fissa, si possono manifestare più volte all'interno di una stessa notte o anche una sola nell'arco di mesi.¹²² Marchand e colleghi¹²³ avevano condotto uno studio nel 2017 molto interessante, in cui 74 soggetti con RBD “idiopatico” sono stati seguiti per quasi 4 anni, al termine dei quali si è andato a vedere quale fosse la percentuale di pazienti che avesse sviluppato una patologia del gruppo delle Lewy bodies. Si è quindi osservato che il 45% dei partecipanti ha sviluppato processi patologici soddisfacenti i criteri di PD e DLB e di questo 45%, il 55% ha sviluppato PD e il 44% ha sviluppato DLB, infine il 93% di questi ultimi ha presentato un lieve deterioramento cognitivo, che è stato poi presentato anche dal 42% dei pazienti con diagnosi di PD. Nel caso di sospetto di RBD viene consigliato di eseguire una

polisomnografia notturna, che rivelerà un'aumentata attività elettromiografica durante il sonno REM (cioè la mancanza di atonia).¹²²

Nella DLB si possono riscontrare anche altri disturbi del sonno come l'insonnia (37,9%), la sonnolenza diurna (58,6%), la sindrome delle gambe senza riposo (3,4%), gli incubi (10,3%), i risvegli associati a confusione (65,5%), l'apnea ostruttiva del sonno (34,8%) e il *breathing disorder* (6,9%).^{124,125}

Le zone coinvolte in questo caso sono i vari nuclei del sistema reticolare attivante nel tronco encefalico.

Altro elemento facente parte delle caratteristiche cliniche core è la presenza di parkinsonismo che nel caso della DLB tende maggiormente a manifestarsi con rigidità e bradicinesia, piuttosto che con tremore a riposo.^{119,126} La percentuale di pazienti che lamentano sintomi motori di parkinsonismo cambia con l'avanzare della malattia passando da un 50% nelle fasi iniziali fino ad arrivare all'85% man mano che la patologia procede.^{127,121} L'interessamento articolare rimane comunque generalmente bilaterale e simmetrico.¹²⁸ Si possono inoltre osservare modificazioni dell'andatura con una riduzione dei movimenti sincinetici degli arti superiori con scivolamento dei piedi.¹²⁸

Nonostante la presenza di piccole differenze dal punto vista clinico sopracitate, non esiste nessuna caratteristica sintomatologica che ci consenta in modo affidabile di distinguere la PDD dalla DLB. L'unico elemento pertanto utilizzato è la già menzionata "one year rule".

Anche le cadute sono comuni, potendosi presentare in fino al 77% dei pazienti con diagnosi di DLB¹²⁹, essendo purtroppo associate ad un grande aumento del rischio di mortalità e morbidità.^{130,131} Ci sono vari fattori che incidono sul verificarsi di queste e sicuramente quelli che contribuiscono maggiormente sono il parkinsonismo, la disautonomia e la fragilità.¹³¹

Infine troviamo un'ampia varietà di sintomi e segni dovuti alla disfunzione del sistema nervoso autonomo, correlate ad una riduzione della sopravvivenza e una progressione della patologia più rapida.¹³² In questo contesto i sintomi più frequenti sono l'ipotensione ortostatica; le disfunzioni gastrointestinali che possono manifestarsi con sciallorea, disfagia o stipsi;^{133,134} i sintomi urinari sia sul versante della frequenza, che dell'urgenza e della continenza;¹³⁵ e infine la sudorazione eccessiva.

Altri elementi comunque rilevanti ai fini della diagnosi sono i disturbi neuropsichiatrici. In un studio condotto da Borroni e colleghi¹³⁶ condotto su 92 pazienti con diagnosi di DLB si è visto che il sintomo comportamentale più frequente era l'ansia (67,4%), seguito dalla depressione (61,9%) e infine dall'apatia (57,6%). Andando poi a effettuare un confronto con pazienti con AD si è visto che la depressione aveva una frequenza doppia nella DLB rispetto che nell'AD.¹³⁷

Altri elementi che possiamo osservare sono le già menzionate l'iposmia, i deliri sistematizzati l'ipersensibilità ai neuropsicotici.

2.5. Imaging

L'imaging rappresenta un caposaldo nella diagnosi della DLB. Infatti, esami come la scintigrafia miocardica e la PET o la SPECT fanno parte dei biomarkers principali necessari ai fini diagnostici.

2.5.1. Scintigrafia miocardica

L'esame di scintigrafia miocardica prevede l'utilizzo di un radiofarmaco, che è la metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcata con I123, che viene somministrato per via endovenosa, consentendoci di andare a studiare la distribuzione e l'integrità delle terminazioni nervose adrenergiche nel miocardio. Nella DLB essendo ridotte le terminazioni nervose postgangliari del sistema adrenergico si osserva una riduzione della captazione di questo tracciante, che essendo un analogo della guanetidina (agente bloccante adrenergico) presenta un meccanismo di captazione e stoccaggio simile a quello della noradrenalina¹³⁸

Come noto nella letteratura¹³⁹ l'innervazione simpatica postgangliare cardiaca nella DLB è ridotta sin dai primi stadi. In particolare questo test mostra un'elevata sensibilità e specificità per la DLB¹⁴⁰ (è infatti un biomarker indicativo di DLB⁷³) e si mostra utile nella diagnosi differenziale tra DLB e PD (che presentano alterazioni simili) dall'AD.¹⁴¹

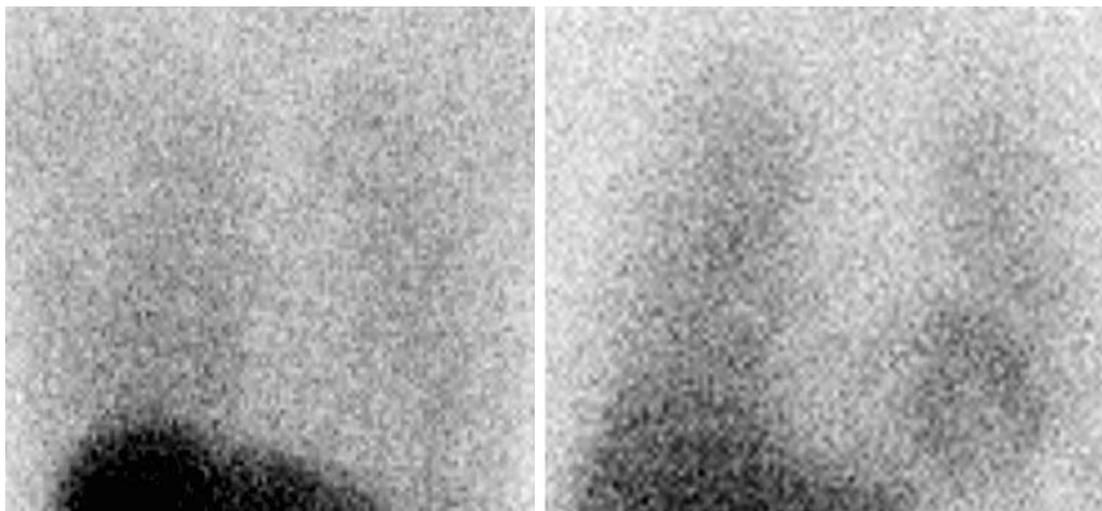


Figura 3¹⁴² – scintigrafia miocardica con 23I-Meta-iodobenzyl- guanidine (MIBG) di pazienti con DLB e AD. Nella DLB non c'è quasi di captazione di MIBG nel miocardio, mentre una captazione di MIBG nel miocardio è mostrata nell'AD.

2.5.2. Risonanza magnetica

L'esame di risonanza magnetica rappresenta uno dei primi esami generalmente eseguiti al fine di andare a valutare il pattern di atrofia cerebrale e permettendo di escludere patologie intracraniche come ad esempio eventuali tumori cerebrali.¹⁴³ In particolare quello che si andrà a cercare sarà la minor atrofia del lobo temporale mediale e dell'ippocampo rispetto all'AD, elemento che, come già detto, rappresenta un biomarker supportivo nella diagnosi differenziale tra le due.¹⁴⁴ E' infatti importante ricordare che comunque il volume temporale mediale è comunque significativamente minore nei pazienti con DLB se comparati con persone della stessa età.¹⁴⁵

Inoltre, generalmente c'è una minor atrofia corticale a livello dello sostanza grigia nella DLB rispetto alla AD con però un interessamento sottocorticale maggiore,¹⁴⁶ mostrandosi utile nel distinguere la DLB e il PD (che presentano alterazioni simili) con l'AD¹⁴¹.

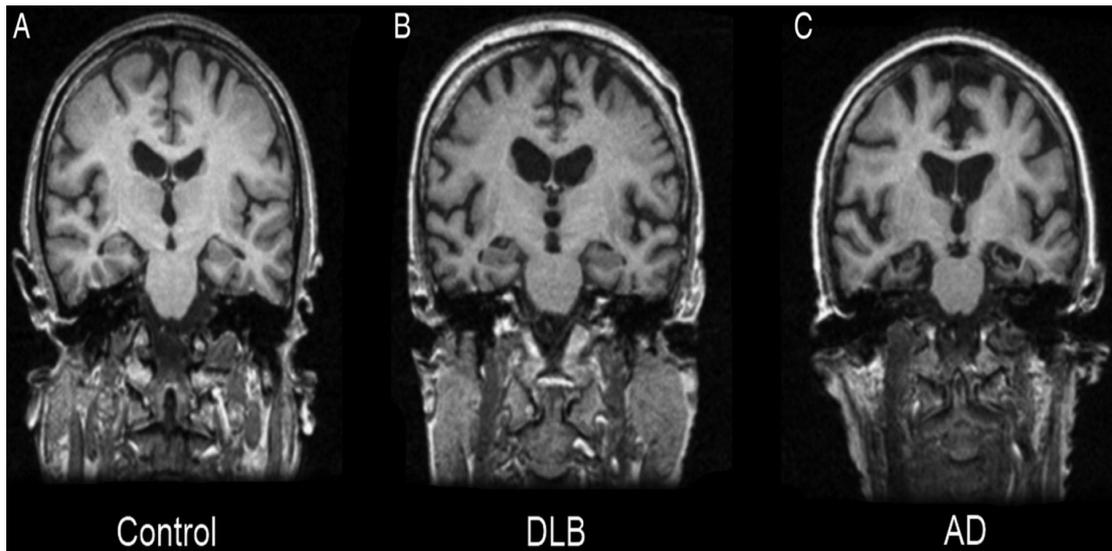


Figura 4¹⁴⁷ – sezione coronale di una RM in (A) controllo, (B) Demenza a Corpi di Lewy, (C) Patologia di Alzheimer. Si può notare come relativamente i lobi temporali mediali non siano alterati nella DLB se comparata con l'AD.

Possono poi esserci falsi positivi dovuti all'età, ai farmaci e a comorbidità come il diabete o una disfunzione della tiroide, elementi che ne costituiscono un limite nel suo utilizzo come tecnica di routine.¹³⁶

2.5.3. FDG-PET

Con la FDG-PET tramite l'utilizzo di un radiofarmaco, il fluoro-desossiglucosio (¹⁸F-FDG), si va a vedere sempre lo stato metabolico cerebrale tramite il consumo di glucosio.

Il metabolismo cerebrale nella DLB è caratterizzato da un generalizzato ipometabolismo della corteccia (comune a tutte le malattie neurodegenerative) con un pattern principalmente posteriore che coinvolge le aree parietali posteriori e soprattutto occipitali; l'ipometabolismo occipitale correla con il processo neuropatologico della

corteccia visiva nella DLB^{73,148,142,149}. Hanno un normale metabolismo del cingolo posteriore o del midcingolato^{73,149}.

Questa tecnica ci consente di fare diagnosi differenziale con l'AD mostrandoci un ipometabolismo e una ipoperfusione a livello dei lobi occipitali, che sono invece preservati nell'AD, con la FDG-PET che mostra una sensibilità e una sensibilità maggiore rispetto alla SPECT di perfusione.^{150,151} Il coinvolgimento di queste zone da parte della patologia è ciò che poi porta ad avere allucinazioni e deficit visuospatiali.¹⁵² Il marker sicuramente più utile quindi nella diagnosi differenziale con l'AD è il *segno dell'isola del cingolo* (CIS), con una sensibilità di quasi il 100%, che consiste nell'andare ad osservare nei pazienti affetti da DLB una zona di metabolismo preservato nella zona posteriore della corteccia del cingolo.⁷³

Riguardo invece alla diagnosi differenziale con la PDD, con la FDG-PET si può talvolta osservare un ipometabolismo concentrato prevalentemente nella corteccia cingolata anteriore, elemento che può appunto aiutare a differenziarle.

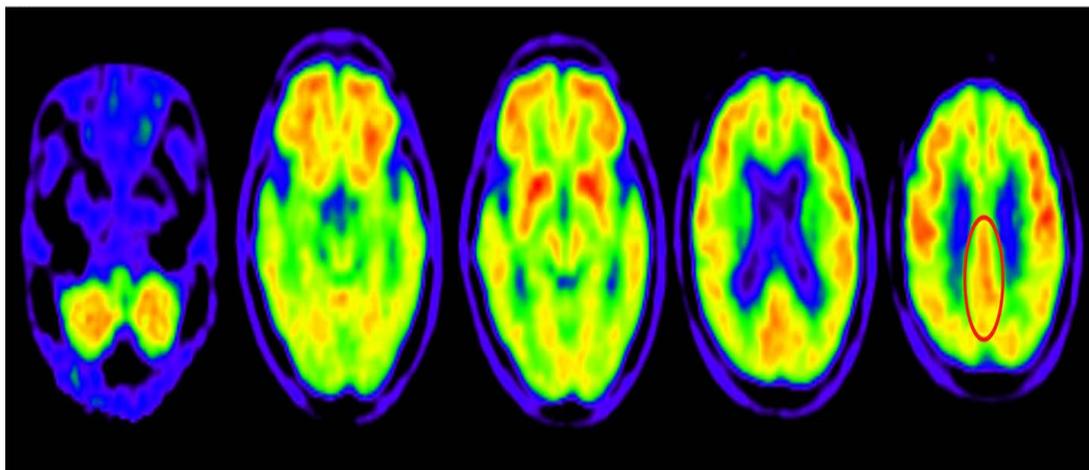


Figura 5¹⁴² – riduzione diffusa del metabolismo cerebrale, ad eccezione dello striato e delle corteccie sensorimotorie. Visibile il segno dell'isola del cingolo (cerchiato di rosso) e un metabolismo quasi preservato dalla zona media a quella posteriore del cingolo

2.5.4. SPECT

Con la SPECT si possono utilizzare due metodi di imaging: si può andare a vedere o l'*uptake* del trasportatore della dopamina (DaT-SPECT) oppure studiare la perfusione cerebrale.

La DaT-SPECT prevede l'utilizzo di un ligando che si lega direttamente ai trasportatori della dopamina, per cui se si ha una mancanza di attività di questo trasportatore si avrà un'assenza di captazione, a testimonianza della neurodegenerazione presente in queste aree. In particolare, nella DLB si vedrà questa mancanza di captazione a carico del putamen e sarà invece ridotta nel caudato. Al contrario di ciò che si osserva nell'AD dove si ha un'attività normale del suddetto trasportatore.¹⁵³

In modo molto simile alla PET, la SPECT di perfusione cerebrale tramite l'utilizzo di radioligandi andando a valutare lo stato metabolico del tessuto cerebrale tramite la quantificazione delle variazioni del flusso sanguigno cerebrale regionale. Tramite questa tecnica si vedrà un'ipoperfusione occipitale, che tipicamente non è osservata nei pazienti con AD.¹⁵⁴

Per quel che concerne invece la diagnosi differenziale con la PDD, la SPECT di perfusione non ci aiuta, mostrando infatti in alcuni studi profili di perfusione simili tra le due patologie.¹⁵⁵

Capitolo 3 – I test neuropsicologici

Durante la visita neurologica in un paziente con sospetta diagnosi di patologia neurodegenerativa, dopo aver preso in considerazione i sintomi riportati dal soggetto ed aver effettuato l'anamnesi completa, si procederà con una prima valutazione cognitiva. Per l'esecuzione di questa le nuove raccomandazioni¹⁵⁶ consigliano l'utilizzo del MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*), nel caso poi questo non fosse applicabile può essere somministrato il MMSE (*Mini-Mental State Examination*). Quest'ultimo però non consente di valutare le funzioni esecutive e presenta il problema del “*floor and ceiling effects*”, cioè soffre di una bassa sensibilità per soggetti con alto livello educativo e una bassa specificità per soggetti con basso livello educativo¹⁵⁷. Inoltre, siccome i risultati dei due test dipendono anche dalla età e dalla scolarità, è opportuno che il punteggio realizzato sia normalizzato rispetto a questi due fattori.

Al fine poi di completare la valutazione cognitiva sarà utile andare ad eseguire una batteria di test neuropsicologici. Questi sono degli strumenti molto utili che ci consentono di misurare varie funzioni cognitive (quali la memoria, l'attenzione, la funzione visuospatiale e le funzioni esecutive^{158,156}) e quindi di individuare la funzione cognitiva coinvolta e il suo grado di severità¹⁵⁹. Hanno quindi un ruolo molto importante nel contribuire alla diagnosi, specialmente precoce in quanto hanno dimostrato la loro utilità soprattutto nei pazienti che lamentavano disturbi cognitivi lievi, riuscendo però a mantenere un'autonomia nelle faccende di vita quotidiane¹⁶⁰. Ma non solo, come infatti dimostrato da Tierney e colleghi¹⁶¹ tramite uno studio condotto su circa 1200 pazienti non dementi seguiti per dieci anni, l'utilizzo di

un'accurata batteria di test neuropsicologici è in grado di predire con precisione la probabilità di sviluppare la malattia dell'Alzheimer (AD) dopo 5 o 10 anni.

Hanno dimostrato poi la loro utilità anche nella diagnosi differenziale tra le varie patologie, come ad esempio un deficit nella copia dei pentagoni al MMSE o un'alterazione del test delle prassie può essere suggestiva di Demenza a Corpi di Lewy (DLB)¹⁵⁹, mentre i pazienti affetti da AD mostrano generalmente memoria e orientamento compromessi come primi deficit nel MMSE¹⁶². Anche alterazioni del test TMT-A possono essere maggiormente suggestive di DLB rispetto ad AD¹⁰⁵. A seconda quindi del dominio che si desidera esplorare si vanno ad utilizzare test diversi. Per quanto riguarda quindi lo studio delle funzioni esecutive e l'attenzione, le cui alterazioni ci consentono di distinguere la DLB dal normale invecchiamento e di prognosticare l'avanzamento da MCI a DLB, si useranno test come lo Stroop Color Word¹⁶³, il Trail-Making Test¹⁶⁴, il Wisconsin Card-Sorting Test¹⁶⁵ e il test della fluenza verbale con categorie e lettere¹⁶⁶. Questi test si presenteranno quindi alterati all'inizio della DLB¹⁶⁶.

In riferimento alle disfunzioni visuo-spaziali, che tendono a verificarsi precocemente nella DLB, queste possono essere analizzate con compiti come la copia di una figura bi o tridimensionale (come i pentagoni intersecati), o di assemblaggio visivo (per esempio puzzle), di corrispondenza spaziale (es. *Benton Judgment of Line Orientation*¹⁶⁷) o di discriminazione percettiva (come lettere o figure incomplete).

Come già anticipato invece la memoria e la denominazione degli oggetti sono parti meno colpite nella DLB e vengono quindi analizzate tramite richiamo della storia, apprendimento di liste verbali e compiti di confronto di nomi.

Andando ad analizzare quindi più nel dettaglio i singoli test che prenderemo in esame successivamente vediamo che:

- Lo Stroop Color Word¹⁶⁸ studia l'attenzione visiva, in particolare valuta l'effetto Stroop ossia la capacità di inibire l'interferenza cognitiva. Quest'ultima si verifica quando l'elaborazione di una caratteristica dello stimolo influenza l'elaborazione simultanea di un altro attributo dello stesso stimolo. È una prova rapida che si divide in tre passi: (1) leggere una lista di nomi di colori stampati in inchiostro nero, (2) nominare il colore che presentano alcune macchie, (3) dire il nome del colore in cui sono stampate alcune denominazioni di colore (per esempio: se c'è la parola "verde" scritta in giallo, bisogna dire "giallo").
- Il Symbol Digit Test¹⁶⁹ va a valutare l'attenzione sostenuta (vigilanza e memoria di lavoro). In questo test è presente una legenda con dei numeri corrispondenti a dei simboli. Dopo averla visionata, si richiede al soggetto di associare a ciascun segno presente sul foglio il numero precedentemente assegnato e di farne il più possibile entro il tempo limite di 90 secondi.
- Il Trail Making Test (TMT)¹⁷⁰ è un test che va a esaminare la capacità di pianificazione spaziale in un compito di tipo visuo-motorio. È composto da due parti A e B. Nella prima si richiede di unire in sequenza i numeri scritti sul foglio dall'1 al 25 nel più breve tempo possibile. Nella seconda si aggiungono le lettere, per cui viene chiesto di collegare sia in ordine progressivo che alternato lettere e numeri (quindi 1, A, 2, B ecc) fino al 13, N.

Nella sezione A si va quindi ad esplorare principalmente l'attenzione, ma anche la capacità di elaborazione visiva, il riconoscimento dei numeri, la conoscenza e riproduzione di sequenze numeriche e la velocità motoria.

Nella sezione B invece il test diventa più complicato per cui oltre alle abilità richieste per il test precedente, sarà necessaria una flessibilità cognitiva e un'abilità di *shifting*, andando quindi a studiare le funzioni esecutive.

- Il Corsi Span¹⁷¹ ci consente di misurare lo “span” di memoria a breve termine visuo-spaziale, essenzialmente la quantità di informazioni che si riescono a trattenere nella memoria a breve termine. In questo test vengono quindi presentati al soggetto visivamente una serie di lunghezza crescente di item da ripetere nello stesso ordine di presentazione. Il punteggio è poi rappresentato dalla sequenza più lunga che il partecipante è stato in grado di realizzare. Presenta poi una sezione backward che consiste nel partire dall'ultimo item presentato e procedere a ritroso
- Il Digit Span¹⁷² va a misurare lo span di memoria a breve termine verbale (memoria di cifre). È composto da due differenti parti: una porzione Forward (ripetizione di cifre in avanti) e una Backward (ripetizione di cifre all'indietro). L'esaminatore legge quindi la sequenza numerica (un numero al secondo) che il soggetto deve ripetere e quando ripetuta correttamente si passa alla successiva, lunga di un numero in più rispetto la precedente, e continua così fino a che il soggetto fallisce una coppia di sequenze o ripete correttamente l'ultima sequenza composta da nove numeri.
- Il Raccontino (di Babcock)¹⁷³ o memoria di prosa studia invece la memoria a breve e a lungo termine verbale. In questo test l'esaminatore legge un breve

racconto con storie emotivamente coinvolgenti (comprendenti eventi come furti o incidenti stradali) che poi deve essere subito rievocato dal soggetto (rievocazione immediata). Successivamente dopo un certo intervallo di tempo durante il quale vengono svolte attività non verbali verrà chiesto al soggetto di raccontarlo nuovamente senza preavviso (rievocazione tardiva).

- Clock Drawing Test¹⁷⁴ esamina le funzioni esecutive, le abilità prassico-costruttive e le capacità visuospaziali. Viene detto al soggetto di disegnare un orologio (in alcuni casi può essere somministrato con il quadrante già presente) e di indicare su questo l'orario delle 11 e 10. Il test può evidenziare diversi tipi di deficit: (1) la perdita della rappresentazione mentale dell'orologio, ad esempio se ne viene eseguita una rappresentazione grafica alterata, quindi se le ore non vengono riportate o vengono disposte in modo inappropriato; (2) un deficit delle capacità visuo-spaziali se vi è una collocazione alterata delle ore rispetto al quadrante (quindi ad esempio solo da un lato o fuori dal quadrante) (3) un deficit delle funzioni esecutive se vi è una perseverazione nella scrittura dei numeri o delle lancette, oppure dal fenomeno chiamato *stimulus boundness*, (traducibile con "essere legati allo stimolo"), che si verifica se le lancette sono messe alle ore 10 e 50 (anziché alle 11 e 10) in quanto il soggetto non riesce a decodificare il "dieci" come un "due", ma rimane attaccato al "dieci"; (4) un deficit delle capacità visivo-costruttive se vi sono tratti imprecisi, distorsione del quadrante e/o dei numeri, lancette storte e che non raggiungono il centro dell'orologio.
- Test delle prassie¹⁷⁵ va a studiare le abilità visuo-percettive e visuo-spaziali, le funzioni esecutive e la memoria di lavoro, oltre che abilità puramente

“costruttive”. In questo test si presenta al soggetto una tavola per volta con una prova preliminare e sette disegni di crescente difficoltà. Su ogni tavola nella parte superiore c'è il modello che deve essere ricopiato nella parte inferiore sullo stesso foglio, per evidenziare l'eventuale presenza del fenomeno del closing-in.

- Fluenza semantica¹⁷⁶ è un test che permette di esplorare il magazzino semantico-lessicale e il relativo accesso. In questo test il soggetto, sotto richiesta dell'esaminatore, deve dire quanti più nomi possibili appartenenti ad una determinata categoria, per cui se viene scelta la categoria “animali” il paziente dovrà nominarne quanti più animali possibile nell'arco di 1 minuto.
- Fluenza fonemica¹⁷² indaga l'estensione e la fruibilità del magazzino di memoria semantico-lessicale, consentendo di valutare essenzialmente le funzioni esecutive. Durante questo test viene richiesto al soggetto di ripetere il maggior numero di parole che iniziano con una data lettera dell'alfabeto nel più breve tempo possibile, che non siano però nomi di persona o di luoghi. Il test deve essere svolto entro il tempo previsto di un minuto.

Capitolo 4 – L’influenza del metabolismo e della riserva cognitiva sui test neuropsicologici nella DLB

4.1. Obiettivi dello studio

Come ampiamente illustrato nei capitoli precedenti la riserva gioca un ruolo fondamentale nei processi di invecchiamento e nelle patologie neurodegenerative avendo un ruolo protettivo nei confronti di entrambi ed essendo modulata da moltissime variabili che si possono raggruppare sotto tre macrocategorie quali l’educazione, il tempo libero e il lavoro.

Nonostante sia ormai assodato l’impatto della riserva cognitiva nelle principali demenze, gli studi analitici nel caso di Demenza a Corpi di Lewy (DLB) sono ancora ridotti. Infatti, come anche visto nei capitoli precedenti, gli studi precedenti sulla riserva cognitiva si concentrano principalmente sulla Malattia dell’Alzheimer (AD) e sul ruolo dell’educazione nella riserva cognitiva, concentrandosi meno sul caso di DLB e sulle componenti della riserva cognitiva diverse dalla educazione, quali il lavoro e il tempo libero.

L’obiettivo principale del presente studio è quindi quello di investigare l’impatto delle riserve (educazione/tempo libero/lavoro/riserva totale) su una serie di test neuropsicologici somministrati a pazienti affetti da DLB, cercando di isolare l’impatto del metabolismo sui risultati dei test stessi. In pratica, ci si è chiesti se togliendo l’effetto del danno cerebrale (e quindi del metabolismo) quali altre riserve abbiano impatto nei test neuropsicologici condotti.

4.2. Soggetti, materiali e metodi

4.2.1. Partecipanti

Per questo studio retrospettivo sono stati analizzati 31 pazienti con diagnosi di DLB confermata (in accordo con i criteri definiti dal DLB Consortium del 2017⁷³) che avessero eseguito i test neuropsicologici e l'esame 18-FDG-PET seguiti ambulatorialmente presso l'Unità Operativa di Neurologia dell'Ospedale San Martino di Genova. L'età media dei pazienti è 76,5, di cui 13 femmine e 18 maschi.

Durante la valutazione anamnestica i pazienti hanno riportato una scolarizzazione media di 12,20 anni (SD = 3,57).

I criteri di inclusione per questo studio retrospettivo sono stati i seguenti:

- 1) Caratterizzazione clinica completa che includesse l'età, il genere, i sintomi all'esordio e la data della prima visita
- 2) Il *Mini Mental State Examination* ("MMSE")
- 3) Valutazione clinica completa eseguita entro un intervallo di tempo massimo di 6 mesi dalla prima visita comprendente:
 - La batteria di test neuropsicologici comprendente Il Digit Symbol, il Trail-Making Test A, lo Stroop Color Word, il Digit Span, il Corsi Span, il Raccontino, il Clock Drawing Test, i test di Aprassie costruttive, il test della fluenza semantica e il test della fluenza fonemica.
 - L'esame FDG-PET.

Un campione di controlli sani, abbinati per caratteristiche demografiche ai pazienti DLB sono stati successivamente selezionati dal nostro *dataset* di controlli. I criteri di inclusione per i controlli sono stati i seguenti:

- 1) Assenza di qualsiasi disturbo psichiatrico e/o neurologico (verificato mediante colloquio e valutazione neurologica).
- 2) Assenza in anamnesi di eventi cerebrovascolari.
- 3) Esame di FDG-PET negativo per lesioni compatibili con patologie neurodegenerative.
- 4) Assenza di infarti territoriali e/o significative lesioni dovute a ischemia cronica dei piccoli vasi.
- 5) Punteggio *Mini Mental State Examination* ≥ 26

Queste procedure di selezione hanno portato alla formazione del campione finale del presente studio retrospettivo: 31 pazienti DLB e 20 controlli sani.

Durante le visite ambulatoriali, ogni paziente è stato sottoposto ad una valutazione neuropsicologica, al fine di caratterizzare i vari aspetti clinici della demenza a Corpi di Lewy. Come detto, è inoltre stato utilizzato *Mini Mental State Examination*¹⁷⁷ per la valutazione globale della situazione cognitiva del paziente.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una batteria di test neuropsicologici, che hanno caratterizzato le funzioni esecutive (*Stroop Color World*, *Trail Making Test A*) e visuospatiali (*Clock Drawing Test*, *CDT*), il linguaggio (*Categorical fluency language*), l'attenzione e la memoria di lavoro (*Trail making Test A*, *Stroop Color*, *Symbol digit*).

4.2.2. **Acquisizione e analisi dei dati neuropsicologici e della PET-FDG**

Al fine di indagare in modo opportuno la riserva cognitiva nei soggetti dello studio, abbiamo deciso di usare come parametri l'EDU e il *Cognitive Reserve Index Questionnaire*: CRIq.⁶⁶

L'EDU si riferisce direttamente agli anni di studio effettuati dal soggetto, mentre il CRIq quando possibile era stato somministrato direttamente ai pazienti, viceversa ai familiari dei pazienti coinvolti

Il CRIq (vedi appendice per testo completo) include i dati demografici del soggetto (data e luogo di nascita, sesso, luogo di residenza, nazionalità, situazione coniugale) e 20 items raggruppati in tre sezioni: educazione, attività lavorativa e tempo libero, ognuna delle quali ha un sotto punteggio specifico.

Il punteggio finale (CRI totale) è dato dalla media delle tre sezioni, standardizzata e trasposta ad una scala con media 100 e deviazione standard 15. Alla fine di ciò si ottiene un valore che corrisponde ad una stima diretta della riserva cognitiva del paziente in esame. Il CRI totale viene poi a essere stratificato in 5 fasce:

- 1) Basso (< 70 punti)
- 2) Medio-basso (70-84 punti)
- 3) Medio (85-114)
- 4) Medio-alto (115-130)
- 5) Alto (> 130)⁷¹

Dei 31 soggetti DLB presi in esame 0 hanno riportato un punteggio basso (<70), 5 medio-basso (70-84), 16 medio (85-114), 7 medio-alto (115-130), 3 alto (>130); il punteggio medio è stato di 107,58 con una SD di 17,86.

La tabella sottostante riporta il valore medio e la deviazione standard dei 31 pazienti DLB, delle 20 persone di controllo, nei vari parametri EDU CRI_SCUOLA, CRI_LAVORO, CRI_T LIBERO e CRI_TOTALE.

	Media DLB	Media Controllo	Media Totale	D.S. DLB	D.S. Controllo	D.S. Totale
EDUC	10,94	12,10	11,39	4,82	4,09	4,54
CRI_SCUOLA	108,94	109,70	109,24	14,47	13,10	13,82
CRI_LAVORO	106,45	100,90	104,27	22,16	17,12	20,34
CRI_T LIBERO	101,97	116,30	107,59	22,40	21,25	22,86
CRI_TOTALE	107,58	111,85	109,25	17,86	15,20	16,84

La FDG-PET è stata eseguita secondo le linee guida della European Association of Nuclear Medicine (EANM). I soggetti hanno digiunato per almeno 6 ore e non hanno assunto caffeina, alcool e nicotina nelle 24 ore precedenti la scansione, è stata controllata la glicemia prima dell'iniezione del radiofarmaco il cui valore doveva essere < di 140 mg/dL per tutti i pazienti.

È stato quindi somministrato 185-250 MBq di ¹⁸F-FDG tramite una cannula venosa. È stato rispettato quindi l'intervallo di tempo di 30 minuti prima di procedere all'inizio della scansione. I pazienti sono stati sottoposti a scansioni FDG-PET su uno scanner Advance di GE (separazione delle fette di 4,25 mm, 35 fette, campo visivo assiale di 15,3 cm, campo visivo trasversale di 55,0 cm). Le scansioni di emissione sono state acquisite in modalità tridimensionale.

Infine le immagini sono state ricostruite tramite il metodo OSEM (*Ordered Subset Expectation Maximization*) e la correzione dell'attenuazione si è basata sulla Tomografia Computerizzata.

Le scansioni PET sono state normalizzate utilizzando un template FDG-PET cerebrale ottimizzato per la demenza, come descritto da Della Rosa e colleghi¹⁷⁸.

4.2.3. Analisi statistica

Per l'analisi statistica, sono stati considerati, oltre al metabolismo, la EDU, CRI_LAVORO, il CRI-T LIBERO e il CRI-TOTALE calcolato tramite file Excel disponibile al seguente link: <http://cri.psy.unipd.it>. Non è stata quindi presa in considerazione la CRI-SCUOLA in quanto fortemente correlato al parametro EDU (e sarebbe quindi un parametro ridondante) e quest'ultimo è il parametro normalmente considerato in letteratura.

Al fine di valutare il ruolo delle riserve (educazione/tempo libero/lavoro/riserva totale) e del metabolismo cerebrale nel predire le prestazioni dei pazienti nei diversi test neuropsicologici abbiamo applicato il metodo della regressione lineare multipla. La regressione lineare è una tecnica che possiamo utilizzare per comprendere la relazione tra una o più variabili esplicative o indipendenti e una singola variabile di risposta o dipendente. Nel caso di una sola variabile indipendente (nel qual caso si parla di regressione lineare semplice), questa tecnica trova una linea che meglio "si adatta" ai dati e assume la seguente forma:

$$y = b_0 + b_1x$$

Dove:

- y : Il valore di risposta stimato,
- b_0 : L'intercetta della retta di regressione,
- b_1 : La pendenza della retta di regressione.

I coefficienti b_0 e b_1 sono calcolati in maniera tale da minimizzare la somma dei quadrati dei residui (RSS), dove i residui sono la differenza tra i valori di risposta effettivamente osservati (i dati) e i valori di risposta previsti dal modello.

La regressione può aiutarci a capire la relazione tra la variabile indipendente e quella dipendente e (supponendo che la relazione sia statisticamente significativa) può essere utilizzata per prevedere il valore della variabile dipendente dato il valore della variabile indipendente.

Ad esempio, assumendo ipoteticamente che:

1. la variabile indipendente x sia il numero di ore studiate,
2. la variabile dipendente y sia il voto dell'esame, e
3. $b_0 = 12$ e $b_1 = 1/20$

si avrebbe che uno studente otterrebbe un voto di 12 nel caso studi 0 ore, raggiungerebbe (secondo il modello) un punteggio di 18 studiando 120 ore e 30 studiando 360 ore.

Nel nostro caso abbiamo più variabili indipendenti e quindi si usa un modello di regressione lineare multipla, in cui, in pratica ognuna delle variabili indipendenti ha un proprio coefficiente che, con l'intercetta, viene calcolato minimizzando la somma dei quadrati dei residui. Il livello di significatività associato ai coefficienti del modello è determinato dal *p-value*. Il *p-value* indica se la differenza tra il risultato osservato e quello ipotizzato è dovuta alla casualità introdotta dal modello, oppure se tale differenza è statisticamente significativa, cioè difficilmente

spiegabile mediante la casualità dovuta al campione esaminato. Un *p-value* inferiore a 0.05, indica un'associazione statisticamente significativa tra la variabile indipendente e la variabile dipendente. Valori più bassi di 0.05 indicano un'associazione statistica ancora più significativa, seguendo il seguente codice di significatività:

Codice di significatività	<i>p-value</i>
***	[0,0.001]
**	(0.001,0.01]
*	(0.01,0.05]
.	(0.05,0.1]
<nulla>	(0.1,1]

Al fine di selezionare, tra le diverse variabili esplicative prese in esame (ovvero le riserve e il metabolismo cerebrale), quelle che maggiormente predicevano le prestazioni ai test cognitivi, abbiamo utilizzato un modello di regressione multipla noto come selezione “*forward*”. In tale analisi si parte da un modello che non assume alcuna variabile indipendente (sola intercetta), e si inserisce successivamente una variabile indipendente alla volta in maniera tale da minimizzare la somma dei quadrati dei residui ed ottenere dunque il sottoinsieme completo di variabili esplicative significative.

Tutte le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software di analisi RStudio 3.4.1.

Per i test neuropsicologici è stato calcolato lo Z score e l'analisi dei punteggi grezzi è stata calcolata tramite il test non parametrico di Kruskal-Wallis.

Il livello di significatività è stato posto $< 0,05$

4.3. Risultati

Dalla analisi dei dati il primo dato che emerge è che risultati dei test neuropsicologici per i pazienti affetti da DLB sono in linea con le aspettative. In particolare, come si vede dalla tabella sottostante, quando comparati con pazienti del gruppo di controllo, i pazienti con DLB hanno valori medi in alcuni casi significativamente molto diversi, con punteggi medi anche tripli uno rispetto all'altro.

	Media DLB	Media Controllo	Media Totale	Dev. Std. DLB	Dev. Std. Controllo	Dev. Std. Totale
TMT A	156,31	52,20	111,04	114,63	21,60	101,09
SY DIG	15,78	38,60	26,40	9,45	12,86	15,95
STROOP CW	10,36	18,16	13,73	8,04	4,15	7,65
CORSI SPAN	3,32	5,15	4,08	1,66	1,09	1,70
DIGIT SPAN	5,18	6,10	5,56	0,94	0,97	1,05
RACCONTINO	8,09	13,73	10,49	4,59	3,81	5,08
CDT	8,63	13,70	10,79	3,85	1,49	3,97
PRASSIA c.s.	7,36	9,90	8,42	2,11	0,91	2,12
FLU SEM	27,79	42,10	33,75	10,10	11,31	12,70
FLU FON	21,79	37,25	28,23	11,97	9,91	13,47
GDS	4,25	2,60	3,56	3,56	3,02	3,41
DESTR	19,45	19,05	19,29	10,55	13,19	11,57

Nei pazienti affetti da DLB si è quindi andati ad analizzare per ciascun test neuropsicologico l'effetto del metabolismo e delle singole componenti della riserva sul test stesso utilizzando la metodologia descritta nella sezione precedente. I risultati sono riassunti nella tabella seguente che mostra, per ogni test, l'impatto del metabolismo e dei diversi tipi di riserva cognitiva:

	DLV vs HC unc	EDU	CRI T.LIBERO	CRI LAVORO	CRI TOTALE
DIGIT SYMBOL	***	**	*		
TMT A	***				***
STROOP COLOR WORD	***	**	.		
CORSI SPAN	***			*	
DIGIT SPAN	**				***
RACCONTINO	***				
CLOCK DRAWING TEST	***		*		
PRASSIA	**				**
FLUENZA SEMANTICA	***	*	.		
FLUENZA FONEMICA	***			**	

4.4. Discussione

L'intento di questo studio era quello di chiarire l'influenza dei diversi tipi di riserva e del metabolismo sui risultati dei test neuropsicologici utilizzando un metodo di indagine efficace e riproducibile, e di stabilire quali tra questi fattori fossero maggiormente significativi sui test.

Come noto il danno cerebrale è associato ad un danno cognitivo, ma sappiamo essere modulato dall'esistenza della riserva cognitiva su cui, come ampiamente dimostrato da Stern e colleghi³ incidono la scolarità e il lavoro, ma anche le attività intellettuali, sociali e fisiche svolte nel tempo libero, che è stato visto che potrebbero concorrere in maniera indipendente o sinergica allo sviluppo della riserva cognitiva¹⁷⁹

Tutti questi aspetti sono stati quindi indagati con il questionario CRIq e con il parametro EDU al fine di raggiungere il primo step dello studio, cioè quello di valutare in modo ottimale la riserva cognitiva nei pazienti coinvolti.

Sui medesimi soggetti si è eseguita la 18-FDG-PET con l'obiettivo sia di chiarire quali fossero le zone cerebrali coinvolte anche ai fini della diagnosi (visto che le alterazioni metaboliche visibili in questo esame fanno parte infatti dei criteri supportivi) sia di relazionarne i risultati con i test neuropsicologici per andare ad analizzare l'impatto della 18-FDG-PET sui test.

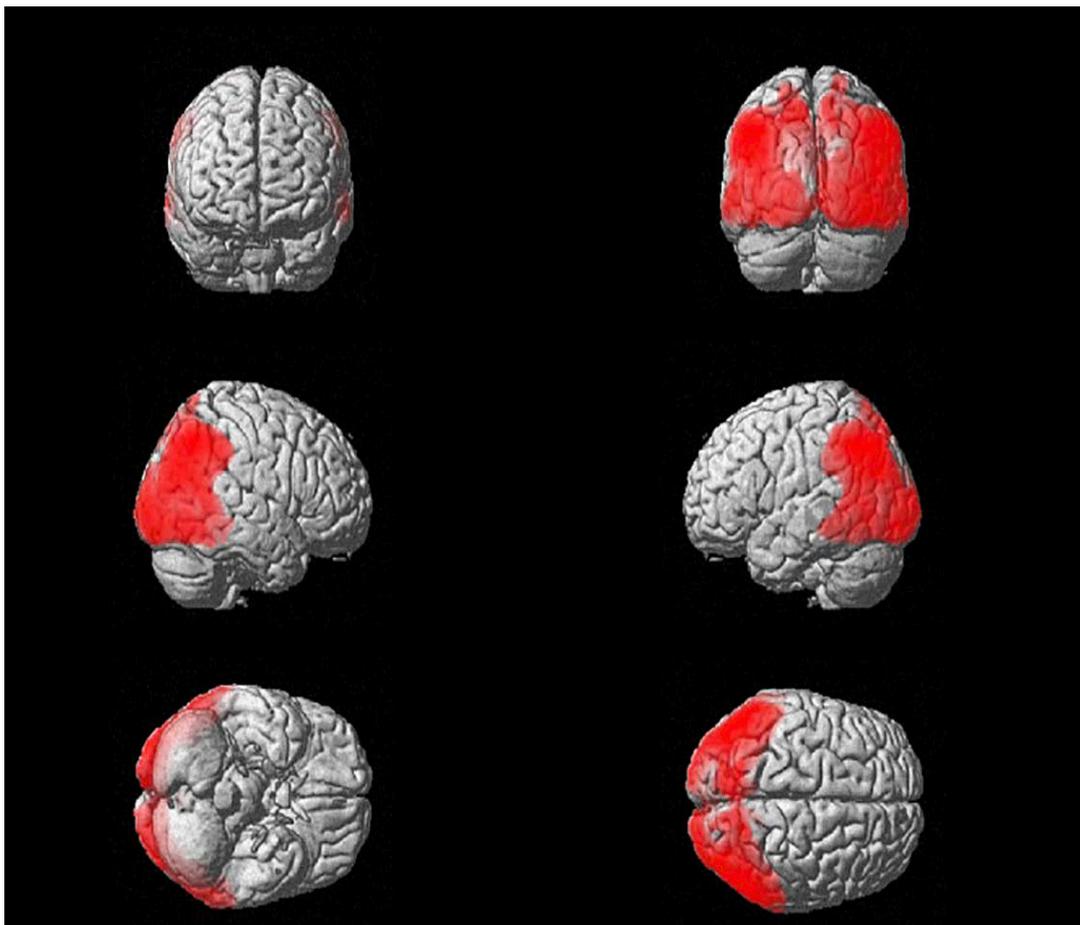


Figura 6: 18-FDG-PET nei pazienti con DLB

I pazienti e il gruppo di controllo hanno eseguito quindi una 18-FDG-PET e poi tramite sistemi SPM è stata analizzata la PET voxel per voxel, andando a confrontare il metabolismo dei soggetti con DLB con quello dei soggetti controllo. Questa analisi ha rivelato un ipometabolismo posteriore nei pazienti con demenza a corpi di Levi (come visibile nella figura 6), principalmente i lobi occipitale, parietale e temporale posteriore, rispettando quindi il pattern tipico della DLB

Infine, sono stati eseguiti i test neuropsicologici, che come già evidenziato nella sezione sui risultati, si è visto essere coerenti con la diagnosi di demenza, in quanto profondamente alterati.

Si è quindi cercato di capire come i diversi tipi di riserva e il metabolismo influenzassero i risultati dei diversi test. I risultati, riassunti nella tabella riportata alla

fine della sezione precedente, evidenziano come la componente che contribuisce in maggior modo alla esecuzione del test e di conseguenza ai loro risultati sia il metabolismo. Esso, infatti, è l'elemento che ha sempre un impatto significativo su tutti i test considerati. Ciò ci porta a comprendere quanto siano importanti i test che, essenzialmente, vanno a sondare delle capacità basilari per la nostra vita quotidiana, come l'attenzione o le funzioni esecutive, che hanno importanti ricadute sulla vita dei pazienti stessi.

Tralasciando il metabolismo, dalla tabella inoltre si evince che:

- Il digit symbol è influenzato in modo molto significativo dagli anni di scolarità (EDUC) e in misura minore dalle attività svolte durante il tempo libero (CRI TEMPO LIBERO).
- Il TMT A dalla riserva totale (CRI TOTALE), ed è quindi come se venisse mediato complessivamente dai diversi fattori che caratterizzano la CRI TOTALE.
- Il STROOP COLOR WORD dalla educazione (EDU).
- Il CORSI SPAN dalle attività lavorative svolte durante il corso della propria vita (CRI LAVORO)
- DIGIT SPAN dalla riserva totale (CRI TOTALE)
- RACCONTINO non sembra essere influenzato in modo significativo da nessuno dei parametri considerati (eccetto ovviamente il metabolismo).
- CLOCK DRAWING TEST dalle attività svolte durante il tempo libero (CRI TEMPO LIBERO)
- PRASSIA dalla riserva totale (CRI TOTALE)
- Il test della FLUENZA SEMANTICA dalla scolarità (EDU)

- Il test della FLUENZA FONEMICA dall'attività lavorativa (CRI LAVORO)

Tale analisi conferma quindi l'importanza della riserva cognitiva nel mitigare gli effetti della DLB, ed evidenzia come diversi tipi di riserva cognitiva abbiano un impatto su diversi test e quindi diverse capacità dei pazienti. I risultati evidenziano inoltre come in alcuni casi non sia distinguibile il contributo apportato da una specifica riserva, ma come la riserva totale, nel suo complesso, abbia un ruolo significativo. In conclusione, tutti i test sono modulati dall'ipometabolismo e l'analisi condotta permette di capire come ciascun test (e quindi ciascuna capacità del paziente) sia influenzato in modo differente dai diversi tipi di riserva.

Conclusioni

L'obiettivo della tesi è stato quello di studiare l'alterazione della performance dei test neuropsicologici in soggetti affetti da demenza, nel nostro caso demenza a corpi di Lewy (DLB).

Nel dettaglio, ci siamo chiesti se le diverse prestazioni cognitive di pazienti affetti da DLB fossero dovute oltre che alla patologia anche alla presenza di una maggiore o minore riserva cognitiva. Diversamente da studi precedenti⁸⁻¹¹ in cui si è analizzato solamente l'impatto dell'educazione sui risultati dei test, ci siamo domandati se anche le altre componenti della riserva, quali l'occupazione e le attività effettuate nel tempo libero, avessero un impatto significativo sulla performance cognitiva.

I pazienti sono stati quindi indagati con il questionario CRIq e con il parametro EDU al fine di raggiungere il primo step dello studio, cioè quello di stimare in modo ottimale la riserva cognitiva dei pazienti coinvolti.

Gli stessi pazienti sono stati quindi sottoposti a 18-FDG-PET che ha evidenziato come presentassero dei risultati positivi per DLB, con un pattern abbastanza tipico per questi malati, caratterizzato da un ipometabolismo con un pattern prevalente posteriore, coinvolgente principalmente le aree parietali posteriori e soprattutto occipitali.

Infine, sono stati eseguiti 10 test neuropsicologici che, come già evidenziato nella sezione sui risultati, sono risultati profondamente alterati (rispetto ad un campione di controllo senza DLB), coerentemente con la diagnosi di demenza.

L'analisi di dettaglio dei risultati ha permesso di affermare come la componente che ha sempre un impatto significativo su tutti i test considerati è ovviamente il metabolismo. Tuttavia, la stessa analisi ha evidenziato come anche la riserva cognitiva,

nelle sue componenti distinte o nella sua totalità, possa avere un ruolo significativo sui diversi test considerati.

Bibliografía

1. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8(3):448-460. doi:10.1017/S1355617702813248
2. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1992;32(3):371-375. doi:10.1002/ana.410320311
3. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA.* 1994;271(13):1004-1010.
4. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's Disease. *Neurology.* 2001;57(12):2236-2242. doi:10.1212/WNL.57.12.2236
5. Pernecky R, Drzezga A, Boecker H, et al. Activities of Daily Living, Cerebral Glucose Metabolism, and Cognitive Reserve in Lewy Body and Parkinson's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(5):475-481. doi:10.1159/000167791
6. Pernecky R, Diehl-Schmid J, Drzezga A, Kurz A. Brain reserve capacity in frontotemporal dementia: a voxel-based 18F-FDG PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(7):1082-1087. doi:10.1007/s00259-006-0323-z
7. Stern Y, Tang MX, Denaro J, Mayeux R. Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Ann Neurol.* 1995;37(5):590-595. doi:10.1002/ana.410370508
8. Manly JJ, Jacobs DM, Sano M, et al. Effect of literacy on neuropsychological test performance in nondemented, education-matched elders. *J Int Neuropsychol Soc.* 1999;5(3):191-202. doi:10.1017/S135561779953302X
9. Ostrosky-Solís F, Esther Gómez-Pérez Ma, Matute E, Rosselli M, Ardila A, Pineda D. NEUROPSI ATTENTION AND MEMORY: A Neuropsychological Test Battery in Spanish with Norms by Age and Educational Level. *Applied Neuropsychology.* 2007;14(3):156-170. doi:10.1080/09084280701508655

10. Rosselli M, Ardila A. The impact of culture and education on non-verbal neuropsychological measurements: A critical review. *Brain and Cognition*. 2003;52(3):326-333. doi:10.1016/S0278-2626(03)00170-2
11. Reitan RM, Wolfson D. Influence of age and education on neuropsychological test results. *The Clinical Neuropsychologist*. 1995;9(2):151-158. doi:10.1080/13854049508401597
12. Kannisto V. *Development of Oldest-Old Mortality, 1950–1990: Evidence from 28 Developed Countries*,. Odense University Press
13. [https://www.istat.it/demografiadelleuropa/bloc-1c.html#:~:text=Cominciamo%20col%20guardare%20l%27evoluzione,5%20punti%20percentuali%20\(p.p.\).](https://www.istat.it/demografiadelleuropa/bloc-1c.html#:~:text=Cominciamo%20col%20guardare%20l%27evoluzione,5%20punti%20percentuali%20(p.p.).)
14. Lee J, Kim HJ. Normal Aging Induces Changes in the Brain and Neurodegeneration Progress: Review of the Structural, Biochemical, Metabolic, Cellular, and Molecular Changes. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:931536. doi:10.3389/fnagi.2022.931536
15. Blinkouskaya Y, Weickenmeier J. Brain Shape Changes Associated With Cerebral Atrophy in Healthy Aging and Alzheimer’s Disease. *Front Mech Eng*. 2021;7:705653. doi:10.3389/fmech.2021.705653
16. Peters R. Ageing and the brain. *Postgraduate Medical Journal*. 2006;82(964):84-88. doi:10.1136/pgmj.2005.036665
17. DeCarli C, Massaro J, Harvey D, et al. Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study: establishing what is normal. *Neurobiology of Aging*. 2005;26(4):491-510. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2004.05.004
18. Stern Y, Barnes CA, Grady C, Jones RN, Raz N. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiology of Aging*. 2019;83:124-129. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022
19. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The Association Between Quantitative Measures of Dementia and of Senile Change in the Cerebral Grey Matter of Elderly Subjects. *Br J Psychiatry*. 1968;114(512):797-811. doi:10.1192/bjp.114.512.797

20. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*. 1993;7(3):273-295. doi:10.1037/0894-4105.7.3.273
21. Stern Y. Cognitive reserve☆. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015-2028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
22. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(1 Part 1):13-13. doi:10.1212/WNL.43.1_Part_1.13
23. Katzman R, Aronson M, Fuld P, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol*. 1989;25(4):317-324. doi:10.1002/ana.410250402
24. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*. 2020;16(9):1305-1311. doi:10.1016/j.jalz.2018.07.219
25. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*. 1988;23(2):138-144. doi:10.1002/ana.410230206
26. Schofield PW, Logroscino G, Andrews HF, Albert S, Stern Y. An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology*. 1997;49(1):30-37. doi:10.1212/WNL.49.1.30
27. Borenstein Graves A, Mortimer JA, Bowen JD, et al. Head circumference and incident Alzheimer's disease: Modification by apolipoprotein E. *Neurology*. 2001;57(8):1453-1460. doi:10.1212/WNL.57.8.1453
28. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(9):697-709. doi:10.1038/nrn1970
29. Nithianantharajah J, Barkus C, Vijjaratnam N, Clement O, Hannan AJ. Modeling Brain Reserve: Experience-Dependent Neuronal Plasticity in Healthy and Huntington's Disease Transgenic Mice. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009;17(3):196-209. doi:10.1097/JGP.0b013e318196a632
30. Whalley LJ, Staff RT, Fox HC, Murray AD. Cerebral correlates of cognitive

- reserve. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2016;247:65-70.
doi:10.1016/j.psychresns.2015.10.012
31. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2012;11(11):1006-1012. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6
32. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, et al. Relationship between lifetime occupation and parietal flow: Implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology*. 1995;45(1):55-60. doi:10.1212/WNL.45.1.55
33. Manly JJ, Touradji P, Tang MX, Stern Y. Literacy and Memory Decline Among Ethnically Diverse Elders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2003;25(5):680-690. doi:10.1076/jcen.25.5.680.14579
34. Albert MS, Jones K, Savage CR, et al. Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur studies of successful aging. *Psychology and Aging*. 1995;10(4):578-589. doi:10.1037/0882-7974.10.4.578
35. Butler SM, Ashford JW, Snowdon DA. Age, Education, and Changes in the Mini-Mental State Exam Scores of Older Women: Findings from the Nun Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44(6):675-681.
doi:10.1111/j.1532-5415.1996.tb01831.x
36. Chodosh J, Reuben DB, Albert MS, Seeman TE. Predicting Cognitive Impairment in High-Functioning Community-Dwelling Older Persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(6):1051-1060. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50260.x
37. Christensen H, Korten AE, Jorm AF, et al. EDUCATION AND DECLINE IN COGNITIVE PERFORMANCE: COMPENSATORY BUT NOT PROTECTIVE. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12(3):323-330.
doi:10.1002/(SICI)1099-1166(199703)12:3<323::AID-GPS492>3.0.CO;2-N
38. Farmer ME, Kittner SJ, Rae DS, Bartko JJ, Regier DA. Education and change in cognitive function. *Annals of Epidemiology*. 1995;5(1):1-7. doi:10.1016/1047-2797(94)00047-W
39. Snowdon DA, Ostwald SK, Kane RL. EDUCATION, SURVIVAL, AND INDEPENDENCE IN ELDERLY CATHOLIC SISTERS, 1936-1988. *American Journal of Epidemiology*. 1989;130(5):999-1012.
doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115433

40. Lyketsos CG, Chen LS, Anthony JC. Cognitive Decline in Adulthood: An 11.5-Year Follow-Up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. *AJP*. 1999;156(1):58-65. doi:10.1176/ajp.156.1.58
41. Colsher PL, Wallace RB. Longitudinal application of cognitive function measures in a defined population of community-dwelling elders. *Annals of Epidemiology*. 1991;1(3):215-230. doi:10.1016/1047-2797(91)90001-S
42. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*. 1999;53(9):1942-1947. doi:10.1212/wnl.53.9.1942
43. Wang WX, Huang Q, Hu Y, Stromberg AJ, Nelson PT. Patterns of microRNA expression in normal and early Alzheimer's disease human temporal cortex: white matter versus gray matter. *Acta Neuropathol*. 2011;121(2):193-205. doi:10.1007/s00401-010-0756-0
44. Schmand B, Smit JH, Geerlings MI, Lindeboom J. The effects of intelligence and education on the development of dementia. A test of the brain reserve hypothesis. *Psychol Med*. 1997;27(6):1337-1344. doi:10.1017/S0033291797005461
45. Rentz DM, Locascio JJ, Becker JA, et al. Cognition, reserve and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol*. Published online 2009:NA-NA. doi:10.1002/ana.21904
46. Nyberg L, Lövdén M, Riklund K, Lindenberger U, Bäckman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*. 2012;16(5):292-305. doi:10.1016/j.tics.2012.04.005
47. Habeck C, Gazes Y, Razlighi Q, et al. The Reference Ability Neural Network Study: Life-time stability of reference-ability neural networks derived from task maps of young adults. *NeuroImage*. 2016;125:693-704. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.077
48. Landau SM, Mintun MA, Joshi AD, et al. Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol*. 2012;72(4):578-586. doi:10.1002/ana.23650
49. Borroni B, Premi E, Agosti C, et al. Revisiting Brain Reserve Hypothesis in Frontotemporal Dementia: Evidence from a Brain Perfusion Study. *Dement*

- Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(2):130-135. doi:10.1159/000235575
50. Maiovis P, Ioannidis P, Gerasimou G, Gotzamani- Psarrakou A, Karacostas D. Cognitive Reserve Hypothesis in Frontotemporal Dementia: Evidence from a Brain SPECT Study in a Series of Greek Frontotemporal Dementia Patients. *Neurodegener Dis.* 2018;18(2-3):69-73. doi:10.1159/000486621
51. Pernecky R, Diehl-Schmid J, Pohl C, Drzezga A, Kurz A. Non-fluent progressive aphasia: Cerebral metabolic patterns and brain reserve. *Brain Research.* 2007;1133:178-185. doi:10.1016/j.brainres.2006.11.054
52. Borroni B, Alberici A, Agosti C, Premi E, Padovani A. Education plays a different role in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23(8):796-800. doi:10.1002/gps.1974
53. Vanderhill S, Strauss E, Sherman EMS. Consortium to Establish a Registry on Alzheimer's Disease. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, eds. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology.* Springer New York; 2011:690-692. doi:10.1007/978-0-387-79948-3_534
54. Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences.* 1992;15(1):20-25. doi:10.1016/0166-2236(92)90344-8
55. Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Volk D, Conrad B, Forstl H, Häussermann P. Metabolic Alterations in Patients With Parkinson Disease and Visual Hallucinations. *Arch Neurol.* 2007;64(7):984. doi:10.1001/archneur.64.7.984
56. Pernecky R, Häussermann P, Drzezga A, et al. Fluoro-Deoxy-Glucose Positron Emission Tomography Correlates of Impaired Activities of Daily Living in Dementia With Lewy Bodies: Implications for Cognitive Reserve. *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2009;17(3):188-195. doi:10.1097/JGP.0b013e3181961a6f
57. Stern Y. Cognitive Reserve and Alzheimer Disease: *Alzheimer Disease & Associated Disorders.* 2006;20(Supplement 2):S69-S74. doi:10.1097/00002093-200607001-00010
58. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med.* 2006;36(4):441-454. doi:10.1017/S0033291705006264
59. Christensen H, Anstey KJ, Parslow RA, Maller J, Mackinnon A, Sachdev P.

- The Brain Reserve Hypothesis, Brain Atrophy and Aging. *Gerontology*. 2007;53(2):82-95. doi:10.1159/000096482
60. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *AJP*. 1997;154(2):165-172. doi:10.1176/ajp.154.2.165
61. Garibotto V, Borroni B, Kalbe E, et al. Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD: FDG-PET evidence. *Neurology*. 2008;71(17):1342-1349. doi:10.1212/01.wnl.0000327670.62378.c0
62. Staff RT, Murray AD, Deary IJ, Whalley LJ. What provides cerebral reserve? *Brain*. 2004;127(5):1191-1199. doi:10.1093/brain/awh144
63. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2009;30(7):1114-1124. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008
64. Valenzuela MJ, Sachdev P. Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med*. 2007;37(7):1015-1025. doi:10.1017/S003329170600938X
65. Schinka JA, Mcbride A, Vanderploeg RD, Tennyson K, Borenstein AR, Mortimer JA. Florida Cognitive Activities Scale: Initial development and validation. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005;11(1):108-116. doi:10.1017/S1355617705050125
66. Wilson RS, Barnes LL, Krueger KR, Hoganson G, Bienias JL, Bennett DA. Early and late life cognitive activity and cognitive systems in old age. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005;11(4):400-407.
67. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, et al. Association of Life Activities With Cerebral Blood Flow in Alzheimer Disease: Implications for the Cognitive Reserve Hypothesis. *Arch Neurol*. 2003;60(3):359. doi:10.1001/archneur.60.3.359
68. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, et al. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *NeuroImage*. 2003;19(3):1215-1227. doi:10.1016/S1053-8119(03)00074-0
69. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. Published online

1981.

70. Nelson, Hazel E., and Jonathan Willison. *National Adult Reading Test (NART)*. Windsor: Nfer-Nelson, 1991
71. Massimo Nucci, Daniela Mapelli, Sara Mondini. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2012;24(3). doi:10.3275/7800
72. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *The Lancet*. 2015;386(10004):1683-1697. doi:10.1016/S0140-6736(15)00462-6
73. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058
74. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996;47(5):1113-1124. doi:10.1212/WNL.47.5.1113
75. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-1707. doi:10.1002/mds.21507
76. Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67(11):1935-1941. doi:10.1212/01.wnl.0000247041.63081.98
77. Black W, Almeida OP. A systematic review of the association between the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia and burden of care. *Int Psychogeriatr*. 2004;16(3):295-315. doi:10.1017/S1041610204000468
78. Boström F, Jönsson L, Minthon L, Londos E. Patients With Dementia With Lewy Bodies Have More Impaired Quality of Life Than Patients With Alzheimer Disease: *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2007;21(2):150-154. doi:10.1097/WAD.0b013e318065c4a9
79. Eppers L, Goodall D, Harrison BE. Caregiver burden among dementia patient caregivers: A review of the literature. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2008;20(8):423-428. doi:10.1111/j.1745-7599.2008.00342.x
80. Murman DL, Kuo SB, Powell MC, Colenda CC. The impact of parkinsonism

- on costs of care in patients with AD and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2003;61(7):944-949. doi:10.1212/WNL.61.7.944
81. Wortmann M. Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alz Res Therapy*. 2012;4(5):40. doi:10.1186/alzrt143
82. Sanford AM. Lewy Body Dementia. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2018;34(4):603-615. doi:10.1016/j.cger.2018.06.007
83. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*. 2014;44(4):673-683. doi:10.1017/S0033291713000494
84. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, et al. Survival and Causes of Death Among People With Clinically Diagnosed Synucleinopathies With Parkinsonism: A Population-Based Study. *JAMA Neurol*. 2017;74(7):839. doi:10.1001/jamaneurol.2017.0603
85. Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, et al. Risk factors for dementia with Lewy bodies: A case-control study. *Neurology*. 2013;81(9):833-840. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a2cbd1
86. Marder K. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: Cognitive Impairment and Dementia in PD. *Mov Disord*. 2010;25(S1):S110-S116. doi:10.1002/mds.22787
87. Stefanis L. -Synuclein in Parkinson's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(2):a009399-a009399. doi:10.1101/cshperspect.a009399
88. Mehra S, Sahay S, Maji SK. α -Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*. 2019;1867(10):890-908. doi:10.1016/j.bbapap.2019.03.001
89. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biology*. 2018;14:450-464. doi:10.1016/j.redox.2017.10.014
90. Meade RM, Fairlie DP, Mason JM. Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease – lessons and emerging principles. *Mol Neurodegeneration*.

- 2019;14(1):29. doi:10.1186/s13024-019-0329-1
91. Braak H, Tredici KD, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003;24(2):197-211. doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9
92. Brás IC, Dominguez-Meijide A, Gerhardt E, et al. Synucleinopathies: Where we are and where we need to go. *J Neurochem*. 2020;153(4):433-454. doi:10.1111/jnc.14965
93. Caviness JN, Lue L, Adler CH, Walker DG. Parkinson's Disease Dementia and Potential Therapeutic Strategies: PD-D and Potential Therapeutic Strategies. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2011;17(1):32-44. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00216.x
94. Siderowf A, Aarsland D, Mollenhauer B, Goldman JG, Ravina B. Biomarkers for cognitive impairment in Lewy body disorders: Status and relevance for clinical trials: Biomarkers of Cognitive Impairment. *Mov Disord*. 2018;33(4):528-536. doi:10.1002/mds.27355
95. Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, et al. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2008;115(4):437-444. doi:10.1007/s00401-008-0345-7
96. Byrne EJ, Lennox GG, Godwin-Austen RB, et al. Dementia Associated with Cortical Lewy Bodies: Proposed Clinical Diagnostic Criteria. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1991;2(5):283-284. doi:10.1159/000107218
97. McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, Jabeen S, Perry EK. Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med*. 1992;22(4):911-922. doi:10.1017/S0033291700038484
98. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, eds. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.
99. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, et al. The MoCA: Well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;75(19):1717-1725. doi:10.1212/WNL.0b013e3181fc29c9
100. Gagnon JF, Postuma RB, Joncas S, Desjardins C, Latreille V. The Montreal Cognitive Assessment: A screening tool for mild cognitive impairment in REM

- sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2010;25(7):936-940.
doi:10.1002/mds.23079
- 101.Imabayashi E, Soma T, Sone D, et al. Validation of the cingulate island sign with optimized ratios for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *Ann Nucl Med*. 2017;31(7):536-543. doi:10.1007/s12149-017-1181-4
- 102.Auning E, Rongve A, Fladby T, et al. Early and Presenting Symptoms of Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(3):202-208. doi:10.1159/000333072
- 103.Salmon DP, Galasko D, Hansen LA, et al. Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain Cogn*. 1996;31(2):148-165. doi:10.1006/brcg.1996.0039
- 104.Simard M, van Reekum R, Cohen T. A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(4):425-450. doi:10.1176/jnp.12.4.425
- 105.Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, et al. Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol*. 2006;20(4):623-636. doi:10.1080/13854040500376831
- 106.McKeith IG. Dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry*. 2002;180(2):144-147. doi:10.1192/bjp.180.2.144
- 107.Varanese S, Perfetti B, Monaco D, et al. Fluctuating cognition and different cognitive and behavioural profiles in Parkinson's disease with dementia: comparison of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2010;257(6):1004-1011. doi:10.1007/s00415-010-5453-3
- 108.Milán-Tomás Á, Fernández-Matarrubia M, Rodríguez-Oroz MC. Lewy Body Dementias: A Coin with Two Sides? *Behavioral Sciences*. 2021;11(7):94. doi:10.3390/bs11070094
- 109.Molano J, Boeve B, Ferman T, et al. Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain*. 2010;133(2):540-556. doi:10.1093/brain/awp280
- 110.Jicha GA, Schmitt FA, Abner E, et al. Prodromal clinical manifestations of neuropathologically confirmed Lewy body disease. *Neurobiol Aging*.

- 2010;31(10):1805-1813. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.017
- 111.Cagnin A, Bussè C, Gardini S, et al. Clinical and Cognitive Phenotype of Mild Cognitive Impairment Evolving to Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2015;5(3):442-449. doi:10.1159/000441184
- 112.Ballard C, Walker M, O'Brien J, Rowan E, McKeith I. The characterisation and impact of 'fluctuating' cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(5):494-498. doi:10.1002/gps.368
- 113.Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Boeve BF, Ahlskog JE, Rocca WA. Incidence of Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *JAMA Neurol*. 2013;70(11):1396. doi:10.1001/jamaneurol.2013.3579
- 114.Delli Pizzi S, Franciotti R, Taylor JP, et al. Thalamic Involvement in Fluctuating Cognition in Dementia with Lewy Bodies: Magnetic Resonance Evidences. *Cereb Cortex*. 2015;25(10):3682-3689. doi:10.1093/cercor/bhu220
- 115.Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, Wesnes KA, Wood J, O'Brien JT. Does attentional dysfunction and thalamic atrophy predict decline in dementia with Lewy bodies? *Parkinsonism & Related Disorders*. 2017;45:69-74. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.10.006
- 116.Mosimann UP, Rowan EN, Partington CE, et al. Characteristics of Visual Hallucinations in Parkinson Disease Dementia and Dementia With Lewy Bodies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006;14(2):153-160. doi:10.1097/01.JGP.0000192480.89813.80
- 117.Weisman D, McKeith I. Dementia with Lewy Bodies. *Semin Neurol*. 2007;27(1):042-047. doi:10.1055/s-2006-956754
- 118.Jellinger KA, Korczyn AD. Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? *BMC Med*. 2018;16(1):34. doi:10.1186/s12916-018-1016-8
- 119.Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2016;22(2, Dementia):435-463. doi:10.1212/CON.0000000000000309
- 120.Klatka LA, Louis ED, Schiffer RB. Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: A clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's

- disease comparison groups. *Neurology*. 1996;47(5):1148-1152.
doi:10.1212/WNL.47.5.1148
- 121.Ferman TJ, Smith GE, Dickson DW, et al. Abnormal daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease using the Multiple Sleep Latency Test. *Alz Res Therapy*. 2014;6(9):76. doi:10.1186/s13195-014-0076-z
- 122.Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and futu. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1184(1):15-54. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x
- 123.Marchand DG, Montplaisir J, Postuma RB, Rahayel S, Gagnon JF. Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies: A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2017;40(1). doi:10.1093/sleep/zsw014
- 124.Zhang W, Chen X yan, Su S wen, et al. Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurol Sci*. 2016;37(1):57-65. doi:10.1007/s10072-015-2357-0
- 125.Terzaghi M, Arnaldi D, Rizzetti MC, et al. Analysis of video-polysomnographic sleep findings in dementia with Lewy bodies: Sleep Patterns in Dementia with Lewy Bodies. *Mov Disord*. 2013;28(10):1416-1423.
doi:10.1002/mds.25523
- 126.Choudhury P, Graff-Radford J, Aakre JA, et al. The temporal onset of the core features in dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's & Dementia*. 2022;18(4):591-601. doi:10.1002/alz.12411
- 127.Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2011;77(9):875-882. doi:10.1212/WNL.0b013e31822c9148
- 128.Mayo M, Bordelon Y. Dementia with Lewy Bodies. *Semin Neurol*. 2014;34(02):182-188. doi:10.1055/s-0034-1381741
- 129.Allan LM, Ballard CG, Rowan EN, Kenny RA. Incidence and Prediction of Falls in Dementia: A Prospective Study in Older People. Baune B, ed. *PLoS ONE*. 2009;4(5):e5521. doi:10.1371/journal.pone.0005521
- 130.Hiorth YH, Alves G, Larsen JP, Schulz J, Tysnes OB, Pedersen KF. Long-

- term risk of falls in an incident Parkinson's disease cohort: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol*. 2017;264(2):364-372. doi:10.1007/s00415-016-8365-z
- 131.Fasano A, Canning CG, Hausdorff JM, Lord S, Rochester L. Falls in Parkinson's disease: A complex and evolving picture: Falls and PD. *Mov Disord*. 2017;32(11):1524-1536. doi:10.1002/mds.27195
- 132.De Pablo-Fernandez E, Tur C, Revesz T, Lees AJ, Holton JL, Warner TT. Association of Autonomic Dysfunction With Disease Progression and Survival in Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):970. doi:10.1001/jamaneurol.2017.1125
- 133.Mukherjee A, Biswas A, Das SK. Gut dysfunction in Parkinson's disease. *WJG*. 2016;22(25):5742. doi:10.3748/wjg.v22.i25.5742
- 134.Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2015;14(6):625-639. doi:10.1016/S1474-4422(15)00007-1
- 135.Tateno F, Sakakibara R, Ogata T, et al. Lower urinary tract function in dementia with Lewy bodies (DLB). *Mov Disord*. 2015;30(3):411-415. doi:10.1002/mds.25985
- 136.Borroni B, Agosti C, Padovani A. Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): Frequency and relationship with disease severity and motor impairment. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2008;46(1):101-106. doi:10.1016/j.archger.2007.03.003
- 137.Chiu PY, Wang CW, Tsai CT, Li SH, Lin CL, Lai TJ. Depression in dementia with Lewy bodies: A comparison with Alzheimer's disease. Hashimoto K, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0179399. doi:10.1371/journal.pone.0179399
- 138.Taki J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: It can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med*. 2004;18(6):453-461. doi:10.1007/BF02984560
- 139.Suzuki M, Kurita A, Hashimoto M, et al. Impaired myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in Lewy body disease: Comparison between dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006;240(1-2):15-19. doi:10.1016/j.jns.2005.08.011

140. Treglia G, Cason E, Stefanelli A, et al. MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism: a meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2012;22(1):43-55. doi:10.1007/s10286-011-0135-5
141. King AE, Mintz J, Royall DR. Meta-analysis of ¹²³I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders: ¹²³I-MIBG Cardiac Uptake and LB Diagnoses. *Mov Disord*. 2011;26(7):1218-1224. doi:10.1002/mds.23659
142. Ishii K. Diagnostic imaging of dementia with Lewy bodies, frontotemporal lobar degeneration, and normal pressure hydrocephalus. *Jpn J Radiol*. 2020;38(1):64-76. doi:10.1007/s11604-019-00881-9
143. Clinical Practice Guidelines and Principles of Care for People with Dementia. Sydney. Published online 2016.
144. Watson R, Blamire AM, O'Brien JT. Magnetic Resonance Imaging in Lewy Body Dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(6):493-506. doi:10.1159/000264614
145. Takahashi R, Ishii K, Miyamoto N, et al. Measurement of Gray and White Matter Atrophy in Dementia with Lewy Bodies Using Diffeomorphic Anatomic Registration through Exponentiated Lie Algebra: A Comparison with Conventional Voxel-Based Morphometry. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(10):1873-1878. doi:10.3174/ajnr.A2200
146. Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, O'Brien JT. Subcortical volume changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. A comparison with healthy aging. *Int Psychogeriatr*. 2016;28(4):529-536. doi:10.1017/S1041610215001805
147. Gore RL, Vardy ERLC, O'Brien JT. Delirium and dementia with Lewy bodies: distinct diagnoses or part of the same spectrum? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):50-59. doi:10.1136/jnnp-2013-306389
148. Armstrong MJ. Lewy Body Dementias: *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(1):128-146. doi:10.1212/CON.0000000000000685
149. Bohnen NI, Müller MLTM, Frey KA. Molecular Imaging and Updated Diagnostic Criteria in Lewy Body Dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(10):73. doi:10.1007/s11910-017-0789-z

150. Davison CM, O'Brien JT. A comparison of FDG-PET and blood flow SPECT in the diagnosis of neurodegenerative dementias: a systematic review: A comparison of FDG-PET and blood flow SPECT. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(6):551-561. doi:10.1002/gps.4036
151. Inui Y, Toyama H, Manabe Y, Sarai M, Iwata N. Comparison of 123I-MIBG myocardial scintigraphy, brain perfusion SPECT, and voxel-based MRI morphometry for distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*. 2014;28(8):796-804. doi:10.1007/s12149-014-0873-2
152. Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using Mini-Mental State Examination and brain perfusion SPECT. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006;250(1-2):97-102. doi:10.1016/j.jns.2006.07.007
153. Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, et al. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain*. 1999;122(8):1449-1468. doi:10.1093/brain/122.8.1449
154. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology*. 2001;56(5):643-649. doi:10.1212/WNL.56.5.643
155. Rossi C, Volterrani D, Nicoletti V, et al. "Parkinson-dementia" diseases: A comparison by double tracer SPECT studies. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2009;15(10):762-766. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.05.012
156. Boccardi M, Nicolosi V, Festari C, et al. Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients. *Eur J Neurol*. 2020;27(3):475-483. doi:10.1111/ene.14117
157. Nieuwenhuis-Mark RE. The Death Knoll for the MMSE: Has It Outlived Its Purpose? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23(3):151-157. doi:10.1177/0891988710363714
158. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014;275(3):214-228. doi:10.1111/joim.12190
159. Kawai Y, Miura R, Tsujimoto M, et al. Neuropsychological differentiation

- between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies in a memory clinic: Differentiation between AD and DLB. *Psychogeriatrics*. 2013;13(3):157-163. doi:10.1111/psyg.12019
160. Di Pucchio A, Vanacore N, Marzolini F, Lacorte E, Di Fiandra T, Gasparini M. Use of neuropsychological tests for the diagnosis of dementia: a survey of Italian memory clinics. *BMJ Open*. 2018;8(3):e017847. doi:10.1136/bmjopen-2017-017847
161. Tierney MC, Yao C, Kiss A, McDowell I. Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*. 2005;64(11):1853-1859. doi:10.1212/01.WNL.0000163773.21794.0B
162. T A Ala, L F Hughes, G A Kyrouac, M W Ghobrial, R J Elble. Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(4):483. doi:10.1136/jnnp.70.4.483
163. Muriel Deutsch Lezak, Diane B. Howieson, Erin D. Bigler, and Daniel Tranel. *Neuropsychological Assessment*.; 2012.
164. Woods DW, Capriotti MR, Pilato M, et al. Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. In: Volkmar FR, ed. *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. Springer New York; 2013:1479-1481. doi:10.1007/978-1-4419-1698-3_521
165. Heaton, R.K. *Wisconsin Card Sorting Test Manual; Revised and Expanded*. Psychological Assessment Resources,; 1993.
166. Bradshaw JM. Higher cortical deficits influence attentional processing in dementia with Lewy bodies, relative to patients with dementia of the Alzheimer's type and controls. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;77(10):1129-1135. doi:10.1136/jnnp.2006.090183
167. Benton AL. Visuospatial Judgment: A Clinical Test. *Arch Neurol*. 1978;35(6):364. doi:10.1001/archneur.1978.00500300038006
168. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;18(6):643-662. doi:10.1037/h0054651
169. Amodio P, Wenin H, Del Piccolo F, et al. Variability of Trail Making Test, Symbol Digit Test and Line Trait Test in normal people. A normative study taking

- into account age-dependent decline and sociobiological variables. *Aging Clin Exp Res*. 2002;14(2):117-131. doi:10.1007/BF03324425
- 170.Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8(3):271-276.
doi:10.2466/pms.1958.8.3.271
- 171.Corsi P. Memory and the Medial Temporal Region of the Brain. Published online 1972.
- 172.Wechsler D. A Standardized Memory Scale for Clinical Use. *The Journal of Psychology*. 1945;19(1):87-95. doi:10.1080/00223980.1945.9917223
- 173.Babcock H. An experiment in the measurement of mental deterioration. Published online 1930. 117:105-109.
- 174.Freedman M, ed. *Clock Drawing: A Neuropsychological Analysis*. Oxford University Press; 1994.
- 175.Spinnler H, Tognoni G. *Standardizzazione e Taratura Italiana Di Test Neuropsicologici*. *Ital J Neurol Sci* 8. *Ital J Neurol Sci* 8; 1987.
- 176.Novelli, G., Papagno, C., Capitani, E., Laiacona, M., et al. Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su sogetti normali [Three clinical tests to research and rate the lexical performance of normal subjects]. Published online 1986.
- 177.Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- 178.and the EADC-PET Consortium, Della Rosa PA, Cerami C, et al. A Standardized [18F]-FDG-PET Template for Spatial Normalization in Statistical Parametric Mapping of Dementia. *Neuroinform*. 2014;12(4):575-593.
doi:10.1007/s12021-014-9235-4
- 179.Scarmeas N, Stern Y. Cognitive Reserve and Lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2003;25(5):625-633.
doi:10.1076/jcen.25.5.625.14576