



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E
NEUROSCIENZE COGNITIVE**

**DEMENZA DI ALZHEIMER E DEMENZA A CORPI DI LEWY:
UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Relatore:

Chiar.mo Prof. PAOLO CAFFARRA

Controrelatore:

Chiar.ma Dott.ssa GALLI PAOLA

Laureando:

FEDERICO ALBINI

ANNO ACCADEMICO 2020 – 2021

A più di 100 anni dalla storia di Auguste e del medico che la prese in carico nella clinica di Francoforte, la ricerca, sia in modello animale che umano, prosegue in modo sempre più raffinato nella definizione di tutti quei fattori che concorrono a costruire l'identità clinica rappresentata dalla demenza primaria oggi più diffusa al mondo.

START HERE

2.3. Introduzione alla demenza di Lewy: una malattia con una lunga storia

È intercorso quasi un secolo dalla scoperta dei primi reperti autoptici alla definizione di criteri diagnostici unitari per la LBD: di seguito, verranno riassunti i principali passi della ricerca neuropatologica sul tema, seguendo l'iter storico tracciato nel 2015 da Yue e Ji.

5 Le formazioni neuropatologiche tipiche di questa forma di demenza furono descritte per la prima volta dal dottor Frederick Henry Lewy nel 1912, nell'università di Monaco, durante l'autopsia del cervello di un paziente parkinsoniano: l'eponimo conferito agli ormai noti *Corpi di Lewy* (*Lewy Bodies, LB*) è però da ricondurre al neuropatologo russo Tretiakoff, che nel 1919 ne propose tale denominazione dopo aver trovato tali reperti
10 lesionali in pazienti con morbo di Parkinson (Holdorff, 2019). Successivamente, nel 1956, Greenfield e Bosanquet effettuarono studi di pigmentazione post-mortem su cervelli di soggetti con patologie riferibili al morbo di Parkinson, portando alla luce la presenza di corpi di Lewy nel tronco encefalico e NFTs simili a quelli presenti in pazienti AD, in assenza però di placche senili. La possibile correlazione fra i corpi di Lewy e
15 demenza venne confermata da uno studioso giapponese, Okazaki, nel 1961, ma solo dopo quasi 20 anni fu proposta la denominazione che viene utilizzata oggi, quella di *Malattia con Corpi di Lewy* (*Lewy Body Disease*). Nel 1980, Kosaka e colleghi effettuarono studi cerebrali autoptici su 20 soggetti, arrivando a classificare la malattia in tre tipi: *troncoencefalico, transizionale e diffuso* (quello poi definito come LBD-diffusa).

20 Come ben espresso nella pubblicazione di Kosaka stesso del 2014, il crescente interesse verso questa forma di patologia cerebrale, il cui riflesso sembrava correlare sia con la celebre malattia di Parkinson sia con fenotipi di demenza specifici, ha fatto sì che nel corso del seguente decennio si susseguissero moltissimi studi (come quello condotto a Vienna da Yoshimura, nel 1983) mirati a definirne sempre meglio le caratteristiche
25 cliniche. Nel 1996, infine, si assiste alla prima definizione di criteri diagnostici clinici e patologici (aggiornati nel 2003 prima e successivamente nel 2017) da parte del primo Consorzio al Workshop Internazionale per la LBD (Yamada et al., 2019).

2.4. Demenza a corpi di Lewy: definizione, epidemiologia e nosografia

La demenza a corpi di Lewy (*Lewy Body Dementia, LBD*) è una malattia neurodegenerativa appartenente alla classe delle demenze sottocorticali, reputata la
30 seconda più comune, nella popolazione anziana, dopo la demenza di Alzheimer. Come riportato in Zaccai et al. (2005), i valori riguardo prevalenza ed incidenza di questa forma di demenza variano in base ai criteri presi in considerazione nella varietà degli studi effettuati, con una stima percentuale media del 15% di tutti i casi di demenza. Questa
35 patologia è caratterizzata principalmente da deficit attentivi e fluttuazioni cognitive, segni extrapiramidali, sensibilità ai neurolettici e disturbi del sonno REM; (Duda et al., 2000). La LBD appartiene alla famiglia delle *sinucleinopatie*, un gruppo di malattie dovute all'accumulo di alfa-sinucleina (α Syn) in fibrille cerebrali, inclusioni patologiche riscontrabili anche nella malattia di Parkinson (PD) e nell'atrofia multi-sistemica (MSA)
40 (Bisi et al., 2021). La proteina presinaptica α Syn, la cui funzione specifica resta tutt'oggi per la maggior parte sconosciuta, sarebbe la componente principale dei corpi di Lewy riscontrati in pazienti con LBD-troncoencefalico e PD-idiopatico (Spillantini et al., 1997), portando i ricercatori ad ipotizzare un forte legame eziologico fra queste due patologie.

Clinicamente, come scritto nello studio sulla storia naturale delle sinucleinopatie da parte
45 del centro studi dell'università di Langone (<https://ichgcp.net/it/clinical-trials-registry/NCT01799915>), le sinucleinopatie si presentano solitamente con lentezza del
movimento, difficoltà di coordinazione o lieve deficit cognitivo. Nel caso in cui la morte
cellulare non sia inizialmente riferibile a distretti cerebrali bensì a tratti nervosi
autonomici, i sintomi principalmente osservabili sarebbero di natura classicamente
50 autonoma, come incontinenza urinaria, stitichezza e disturbi sessuali. Come ben
riassunto da Hanson e Lipka (2009), fra le peculiarità cliniche centrali troviamo disturbi
visuo-spaziali, fluttuazioni delle funzioni cognitive, allucinazioni visive, parkinsonismi
spontanei e alterazioni del sonno, mentre fra quelle suggestive sono enumerate una serie
di manifestazioni che spaziano dalla reazione ad alcuni trattamenti farmacologici, ad
55 eventi posturali, della deambulazione e disfunzioni nel dominio sensoriale e psicologico.
Per ciò che riguarda i biomarcatori centrali presi in considerazione, il sistema
dopaminergico sembra essere quello maggiormente deficitario, mentre la ridotta
funzionalità delle regioni occipitali e l'anormale attività ad onde lente in regioni posteriori
sono considerate fra i marcatori suggestivi. È interessante notare come, al fine di
60 diagnosticare una LBD, debba necessariamente essere presente una forma di demenza
così come classicamente definita (cfr. Capitolo 1), nonostante i deficit di memoria non
debbano presentarsi fra i sintomi manifesti nelle fasi precoci di malattia. Facendo un
confronto con la versione precedente di questi criteri (McKeith et al., 2005), la postilla
finale in tabella è stata arricchita con indicazioni pratiche al fine di effettuare una prima
65 forma di diagnosi differenziale fra LBD e complesso PDD.

Di seguito (Tabella 3), sono riportati i criteri diagnostici per la LBD aggiornati nel 2017
dal quarto Consorzio Internazionale.

70	<p>È essenziale, per la diagnosi di LBD, che sia presente demenza, definita come un progressivo declino cognitivo di portata tale da interferire col normale funzionamento sociale, lavorativo o con le attività della vita quotidiana dell'individuo. Non necessariamente si verificano nei primi stadi di malattia deficit di memoria prominenti o persistenti, ma diventano solitamente evidenti col la sua progressione. Possono essere particolarmente prominenti, e verificarsi precocemente, deficit ai test di attenzione, delle funzioni esecutive e delle abilità visuoperceptive.</p>
	<p>Caratteristiche cliniche centrali (le prime tre tipicamente compaiono precocemente e possono persistere nel decorso)</p>
75	<ul style="list-style-type: none"> - Cognizione fluttuante con pronunciate variazioni nell'attenzione e della vigilanza. - Allucinazioni visive ricorrenti tipicamente ben strutturate e dettagliate. - Disturbi del sonno REM <i>che potrebbero precedere il declino cognitivo</i>. <p>Uno o più caratteristiche centrali del parkinsonismo spontaneo: bradicinesia (rallentamento motorio e decremento della velocità), tremore a riposo, o rigidità.</p>
	<p>Caratteristiche cliniche suggestive</p>
80	<p>Ipersensibilità agli agenti antipsicotici; instabilità posturale; cadute ripetute; sincopi o altri episodi transienti di non-responsività; disfunzioni autonome importanti (costipazione, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria); ipersonnia; iposmia; allucinazioni in altre modalità sensoriali; deliri sistematizzati; apatia, ansia e depressione.</p>
	<p>Biomarcatori indicativi</p>
85	<ul style="list-style-type: none"> - Ridotto uptake del trasportatore della dopamina nei gangli della base in esami SPECT o PET. - Scintigrafia miocardica con iodio-MIBG anormale (ridotto uptake). - Conferma polisonnigrafica dei disturbi del sonno REM in assenza di atonia.
	<p>Biomarcatori suggestivi</p>
90	<ul style="list-style-type: none"> - Strutture medio-temporali relativamente preservate ad esami CT/MRI scan. - Generalizzato ridotto uptake a scan perfusionali/metabolici SPECT/PET con ridotta attività occipitale segno dell'isola cingolata con imaging FDG-PET. - Attività ad onde lente all'EEG in regioni posteriori con fluttuazioni periodiche nel range pre-alpha/theta.
	<p>LBD probabile può essere diagnosticata se:</p>
	<p>a. Sono presenti due o più caratteristiche cliniche centrali, con o senza la presenza di biomarcatori indicativi, oppure</p>
	<p>b. È presente una sola caratteristica clinica principale, ma con uno o più biomarcatori indicativi.</p>
95	<p>LBD probabile: non deve essere diagnosticata con la sola presenza di biomarcatori.</p>
	<p>LBD possibile può essere diagnosticata se:</p>
	<p>a. È presente una sola caratteristica clinica principale, in assenza di biomarcatori indicativi, oppure</p>
	<p>b. Sono presenti uno o più biomarcatori indicativi in assenza di caratteristiche cliniche centrali.</p>
	<p>LBD non probabile se:</p>
100	<p>a. È presente qualsiasi altra malattia fisica o disordini cerebrali comprese malattie cerebrovascolari, sufficienti a giustificare in parte o del tutto il quadro clinico, anche se questi non escludono una diagnosi di LBD e possono servire come indicatori di patologie miste o multiple che contribuiscono alla manifestazione clinica, oppure</p>
	<p>b. Se le caratteristiche parkinsoniane centrali sono le uniche manifeste e compaiono per la prima volta in stadi di demenza grave.</p>
105	<p>Diagnosi di LBD dovrebbe essere effettuata quando la demenza si manifesta prima o in concomitanza col parkinsonismo. Il termine Malattia di Parkinson-Demenza (PDD) dovrebbe essere usato per descrivere demenze che si manifestano con conclamata malattia di Parkinson. In termini pratici, andrebbe usato il termine specifico più adatto per descrivere la situazione clinica manifesta, e termini più generici come "malattia a corpi di Lewy" sono spesso utili. Negli studi in cui deve essere definita la differenza fra PDD e LBD, viene nuovamente consigliata la regola secondo cui debba intercorrere un anno fra l'insorgenza di demenza ed i parkinsonismi.</p>
110	

Tabella 3. Criteri per la diagnosi di Demenza a corpi di Lewy, redatti al quarto Consorzio Internazionale per la LBD nel 2017, con attenzione rivolta anche ai quadri di possibile PDD. Tradotta da McKeith et al, 2017.

2.4.1. Semeiotica della demenza a corpi di Lewy

Il profilo semiologico della demenza a corpi di Lewy è stato tracciato, nel corso del lungo
115 periodo storico intercorso dalla scoperta delle caratteristiche inclusioni alla definizione
dei primi criteri diagnostici, ponendola costantemente in relazione a patologie simili e
dissimili nel profilo neuropatologico e funzionale.

Generalmente, i *profilo cognitivo* risulta gravemente compromesso nelle funzioni
esecutive e visuospaziali, deficit presenti anche in altre forme di demenza a stadi più
120 avanzati della malattia: nonostante LBD, complesso PDD e AD presentino forti
sovrapposizioni nelle manifestazioni e nella neuropatologia, aspetti quali il *timing* di
presentazione dei sintomi e segni comportamentali, cognitivi e motori consentono una
differenziazione fra patologie, utile soprattutto all'esordio delle stesse (Goldman et al.,
2014). Le fluttuazioni cognitive tipiche si riferiscono ad una serie di sintomi che
125 insorgono spontaneamente ed il cui timing risulta ampiamente variabile, causa di
alterazioni delle abilità cognitive, e spesso anche del sistema di vigilanza e di arousal
(Matar et al., 2019).

Preminenti fra i *disturbi comportamentali* della LBD figurano manifestazioni
patologiche riferibili alla sfera del *sonno REM (Rapid Eye Movement sleep Behaviour*
130 *Disorder-RBD)*, sintomi la cui insorgenza precede o affianca quella di profili cognitivi
deficitari nella maggior parte dei pazienti (Ferman et al., 1999). Disturbi del sonno REM
sono stati spesso associati all'insorgere di patologie neurodegenerative del tronco
dell'encefalo e formazione di corpi di Lewy, con profilo clinico e neuropsicometrico
simile in pazienti dementi con e senza parkinsonismi, risultati che hanno portato diversi
135 autori a ipotizzare una forma di LBD sottostante questi due fenotipi clinici (Boeve et al.,
1998).

Comunemente, i pazienti con RBD si presentano clinicamente con episodi di movimenti e/o vocalizzazioni durante il sonno REM, come urla, calci e pugni violenti, cadute dal letto e conseguente possibilità di lesioni auto-procurate durante la notte e/o i frequenti
140 riposi diurni (Chan et al., 2018).

Segni neurologici e sintomi psichiatrici sono tra le manifestazioni principali delle prime fasi di progressione della LBD, rappresentando un fattore discriminante non indifferente, in fase di diagnosi differenziale, con i primi stadi di sviluppo della malattia di Alzheimer, dove preminenti sono invece i deficit di memoria e la sindrome mnesica
145 ippocampale (Tounsi et al., 1999). Il profilo neuropsichiatrico si caratterizza per una ricorrente presenza di allucinazioni vivide e ben strutturate, forte agitazione psicomotoria e comportamenti disinibiti (Kao et al., 2009). Questa forte componente psichiatrica rende meno chiaro l'effettivo insorgere di demenza, in quanto i classici deficit mnestici subentrano in fasi centrali/terminali della malattia, compromettendo la capacità di
150 familiari e caregivers di riconoscere la necessità di visite specialistiche per il paziente, posponendo così la diagnosi medica a fasi più avanzate, quando il declino interessa più componenti cognitive ed i deficit si fanno più severi.

Fra i *segni extrapiramidali* si annoverano tremore, rigidità, bradicinesia, difficoltà posturali e discinesie facciali: i pazienti con LBD sono spesso vittime di cadute ripetute,
155 i loro movimenti sono rallentati e la camminata risulta essere incerta a causa di forti difficoltà a mantenere l'equilibrio, manifestando anche altre peculiarità tipiche del parkinsonismo. Nonostante la loro presenza non sia necessaria al fine di diagnosticare una LBD, alcuni studi riferiscono che possa essere comune riscontrarli in pazienti con tale forma di demenza, sia per quanto riguarda campioni sperimentali ampi, che nel caso
160 di quelli con campionature più modeste (Aarsland et al., 2001).

Tali manifestazioni sono risultate essere, inoltre, più gravi in pazienti con LBD rispetto al campione clinico di soggetti con malattia di Parkinson, nel caso in cui questi fossero presenti, risultati in contrasto con quelli ottenuti da McKeith e colleghi nel 1996, dove tali segni vennero classificati come lievi. Aarsland e colleghi ribadiscono, però, che i deficit cognitivi e i sintomi neuropsichiatrici restano fra le manifestazioni principali della LBD, e che per comprendere meglio la natura di segni extrapiramidali e non, in pazienti con tale forma di demenza, sia necessario disporre studi in soggetti in assenza di trattamenti farmacologici in atto, che potrebbero annebbiare alcuni tratti patologici importanti a fini diagnostici e clinici, tenendo conto statisticamente dell'età di insorgenza, di fattori protettivi e di possibili comorbidità.

2.4.2. Eziologia

La demenza a corpi di Lewy è una patologia neurodegenerativa che, eziologicamente, risulta principalmente riferibile al ruolo di componenti genetiche e molecolari, fra cui polimorfismi genici, profili neurotrasmettitoriali deficitari e inclusioni cerebrali di origine proteica (Harrington et al., 1994). Come precedentemente sottolineato, lo studio dell'eziologia di una forma di demenza risente di una tale varietà di *fattori di rischio* e di protezione, che porta gli studiosi a dover ricomporre la genesi di una malattia a partire da una miriade di frammenti dalla natura intrinsecamente eterogenea. Tramite lo studio incrociato di reperti autoptici e soggetti viventi, Woodruff e colleghi, nel 2006, hanno dedotto che la demenza con corpi di Lewy, al pari della demenza di Alzheimer, fosse una patologia neurodegenerativa con forti componenti genetiche, in quanto era maggiormente presente una storia di demenza in soggetti clinici piuttosto che in quelli di controllo.

In una ampia review del 2019, Javanshiri e colleghi hanno esplorato l'associazione fra malattie cardiovascolari (CaVD), ipertensione (HT) e diabete mellito (DM) con l'insorgenza di LBD, fattori che gli autori stessi riportano essere enumerati fra quelli di rischio per lo sviluppo di AD. I ricercatori hanno concluso che, nonostante queste tre condizioni patologiche siano annoverate fra i fattori di rischio per lo sviluppo di demenze vascolari, esse non siano significativamente correlate ad un aumentato rischio di sviluppo di forme di AD o LBD. Diversamente, la review di King e Thomas del 2017 ha evidenziato un generale aumento dei marker infiammatori nel sangue periferico (responsabile del trasporto di ossigeno attraverso cuore, arterie, vene e capillari) e nel fluido cerebrospinale, in pazienti con LBD e PD. Tali marker, derivanti dalle risposte infiammatorie dell'organismo, potrebbero quindi essere sfruttati come indicatori di malattia, nonostante la forte variabilità individuale.

La *fisiopatologia* della demenza con corpi di Lewy ruota principalmente attorno alle inclusioni di α Syn nel cervello, che interferiscono con la normale capacità di trasmissione delle cellule nervose, alterandone la morfologia e riducendo il traffico assonale, portando a degenerazione e morte delle cellule stesse (Spano et al., 2015). Queste formazioni sono state riscontrate, in pazienti con diagnosi di LBD-diffusa, nel tronco dell'encefalo, in regioni neocorticali e limbiche (specialmente nell'ippocampo) più che in zone della corteccia occipitale, portando alcuni autori ad ipotizzare la caratterizzazione della demenza specialmente per la fisiopatologia sottocorticale (Rezaie et al., 1996). La demenza con corpi di Lewy non è però caratterizzata solo dalle patognomiche inclusioni cerebrali sia a livello del *Sistema Nervoso Centrale (SNC)* che del *Sistema Nervoso Periferico (SNP)*, ma anche da forme di amiloidosi che tipicamente fungono da biomarcatori centrali per la demenza di Alzheimer.

In aggiunta, tali reperti neuropatologici centrali anche in forme di PD con e senza demenza, creando notevoli problemi in fase di diagnosi differenziale (Bras et al., 2014).

Uno dei più recenti modelli proposti per spiegare i meccanismi alla base della formazione dei corpi di Lewy nel cervello, viene riportato da Mahul-Mellier e colleghi, in un articolo del 2020 (Figura 4). Come scrivono gli autori, la biogenesi di queste inclusioni richiama eventi di natura genetica, molecolare, biochimica e strutturale delle cellule cerebrali. Riassumendo brevemente, le modificazioni mitocondriali sarebbero riferibili ad un iniziale accumulo della proteina α Syn endogena, che si organizzerebbe in fibrille che tendono ad allungarsi tramite inclusione di alcuni prodotti del metabolismo cellulare, fino ad aggregarsi e sequestrare organelli, endomembrane e proteine. La coevoluzione di disfunzioni funzionali e strutturali del mitocondrio si accompagnerebbero a disregolazioni delle funzioni sinaptiche della cellula, con perdita di plasma, atrofia ed infine attivazione di geni responsabili della morte del neurone.

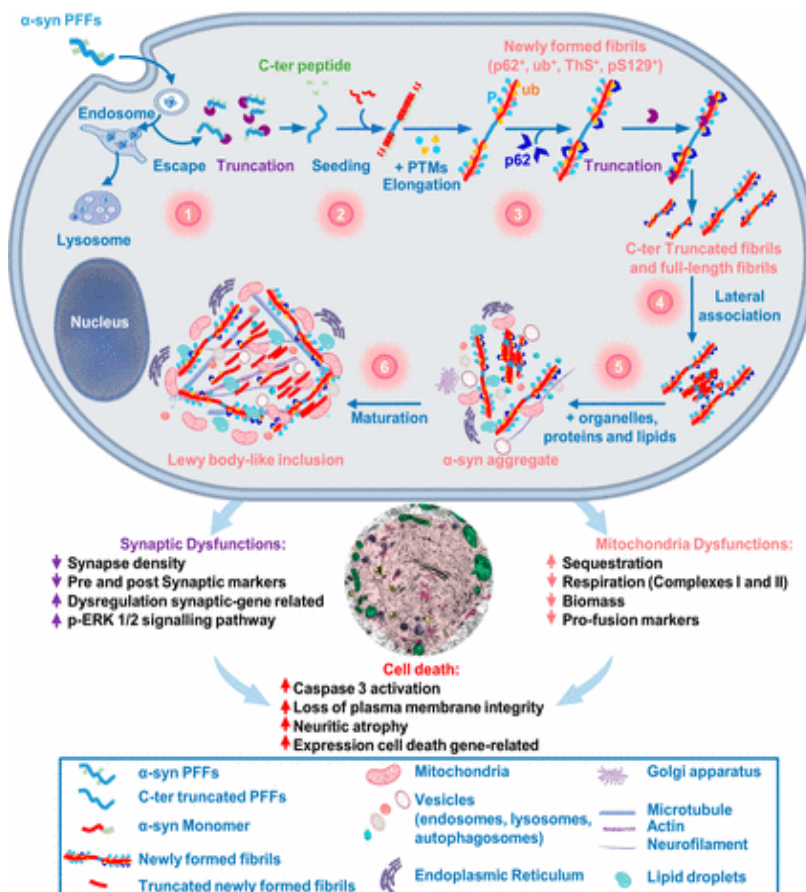


Figura 4. Dinamiche di formazione dei corpi di Lewy in cervelli di pazienti con PD. I processi che portano le fibrille di α Syn ad aggregarsi sono responsabili sia di danni strutturali che funzionali alla cellula nervosa, provocandone l'apoptosi. Tratto da Mahul-Mellier et al., 2020.

Per quanto riguarda il ruolo della *componente genetica* nell'insorgere della LBD, α Syn è una proteina abbondantemente presente nel SNC, codificata da un gene localizzato sul cromosoma 4 (Hashimoto e Masliah, 1999). In uno studio di Bras e colleghi (2014) sono emerse significatività statistiche per tre loci specifici: APOE, SNCA e SCARB2. Come
235 gli autori sottolineano, lo stesso fattore di rischio APOE prenderebbe parte a processi dementigeni sia nella LBD che nella AD, seppure con peculiarità neuropatologiche diverse che potrebbero riferirsi a processi parzialmente indipendenti. Da tale affermazione discenderebbe l'ipotesi di un legame fra processi di amiloidosi, formazione di corpi di Lewy, e forme di AD e LBD. Questo specifico gene è stato preso in
240 considerazione in relazione allo sviluppo di demenza in sinucleinopatie pure (Tsuang et al., 2013): precisamente, mutazioni a carico dell'allele e4 avrebbero un ruolo importante principalmente per forme di LBD pura e complesso PDD, in assenza di una significativa presenza nel cervello di placche neuritiche. Ciò indicherebbe un suo possibile contributo nello sviluppo di malattie neurodegenerative attraverso meccanismi parzialmente slegati
245 da quelli relativi a processi di amiloidosi. Non sorprende, inoltre, l'associazione LBD e locus SNCA, in quanto il prodotto di questo gene sarebbe proprio la proteina α Syn, principale componente dei corpi di Lewy. Le inferenze statistiche concordano sul conferire il ruolo di fattore di rischio anche per lo sviluppo di PD, con la differenza che in tale patologia emergono significatività per ciò che riguarda l'aplotipo 3', mentre per la
250 LBD entra in gioco principalmente l'aplotipo 5'. Il terzo gene, appartenente anch'esso al cromosoma 4, sarebbe lo SCARB2, associato a processi lisosomiali riscontrati nello sviluppo della malattia di Parkinson, che si pone inoltre come terzo fattore di rischio per la LBD nello studio di Bras e colleghi (2014).

2.4.3. *Decorso clinico e staging della demenza a corpi di Lewy*

255 Per comprendere il decorso clinico della demenza con corpi di Lewy è consuetudine,
come riportato all'interno dei criteri diagnostici del 2017, che sia fatto costante
riferimento a condizioni quali la malattia di Parkinson, ed il complesso Parkinson-
Demenza (McKeith et al., 2017). Infatti, è previsto l'utilizzo del termine "*complesso*
Parkinson Demenza-PDD" per riferirsi ad una condizione di demenza la cui insorgenza
260 avvenga nel contesto di malattia di Parkinson già diagnosticata; diversamente, per LBD
ci si riferisce all'insorgenza di una condizione di demenza precedente a manifestazioni di
parkinsonismo (se presente). Inoltre, deve essere fatto un confronto con la neuropatologia
della demenza di Alzheimer per ciò che riguarda il grado di presenza di placche di
amiloide e grovigli neurofibrillari: nel caso in cui questi reperti patologici fossero presenti
265 in grado maggiore, il fenotipo clinico propenderebbe verso manifestazioni tipiche della
AD, mentre sarebbe più facilmente riferibile al quadro della LBD se il numero fosse più
esiguo (Merdes et al., 2003). La schematizzazione del decorso clinico della demenza con
corpi di Lewy non è altrettanto chiara quanto quella riferibile al lavoro di Xu et al. (2013)
per la demenza di Alzheimer, ma l'ampia sovrapposizione della neuropatologia dei
270 "*disordini con corpi di Lewy*" (terminologia unificante PD, LBD e complesso PDD,
ripresa da McKeith et al., 2007) consentirebbe di tracciare una sorta di linea temporale
della progressione della malattia.

La LBD si caratterizzerebbe, per quanto riguarda le fasi iniziali della malattia, per la
presenza sostenuta di disturbi neuropsichiatrici quali deliri ben strutturati, allucinazioni
275 visive e conseguenti disfunzioni visuoperceptive, disturbi del sonno REM e frequente
presenza, sul piano psicologico, di stati depressivi. Queste manifestazioni cliniche
precederebbero l'insorgere della demenza e dei disturbi della memoria, fattore che
consentirebbe una chiara distinzione fra il profilo cognitivo di pazienti con AD e da quelli

con LBD: nonostante i disturbi della memoria tendano ad esacerbarsi con progredire della
280 malattia, sarebbero i gravi deficit delle funzioni esecutive, visuospatiali e dell'attenzione
a dominare il quadro clinico sia della LBD che del complesso PDD, il cui quadro clinico
diventerebbe quasi indistinguibile (Sezgin et al., 2019). Precoci possono essere anche
disturbi autonomici, quali costipazione, disfunzioni della minzione, impotenza e
ipertensione, fattori che contribuirebbero a sincopi e cadute nel progredire delle
285 sinucleinopatie. Parkinsonismo e sintomi extrapiramidali evolverebbero in quadri
sindromici il cui fenotipo accomunerebbe quello di disordini con corpi di Lewy anche ad
altre forme di demenza (principalmente quella di Alzheimer) soprattutto con l'emergere
di disturbi della memoria rapidamente ingravescenti a partire da fasi centrali della
malattia (Mendoza-Velásquez et al., 2019). I quadri terminali di pazienti con LBD
290 risultano, nella maggior parte dei casi, appiattiti nelle manifestazioni patologiche in
favore di una eterogeneità fenotipica con la Demenza di Alzheimer e del complesso PDD.

Nel 2002, Braak e colleghi hanno proposto uno dei vari modelli di staging per la
progressione topografica della neuropatologia in pazienti con PD-idiopatico,
suddividendola in tre macro-stadi così definiti:

- 295 - *Stadi pre-sintomatici*: comprendono i primi due stadi della progressione. Le inclusioni
sono confinate al midollo allungato ed al bulbo olfattivo. Nel caso fosse interessata
solo quest'ultima struttura cerebrale, il soggetto viene considerato non-classificabile;
- *Stadi sintomatici*: corrispondono agli stadi 3 e 4 della progressione. Le inclusioni
interessano porzioni del mesencefalo e del proencefalo basale, siti di un sistema di
300 neuroni colinergici deputati alla regolazione del sonno e delle funzioni
termoregolatrici;
- *Stadi finali*: comprendenti gli stadi 5 e 6 della progressione, con interessamento della
corteccia telencefalica.

Nel 2005, il terzo Consorzio Internazionale per la LBD ha proposto una suddivisione
 305 diversa del processo topografico di interessamento da parte delle inclusioni patologiche,
 proponendo l'ordine seguente: stadio a *predominanza troncoencefalica*, stadio *limbico*,
 stadio *neocorticale* (McKeith et al., 2005). Come sottolineato da Beach e colleghi, in un
 articolo del 2009, l'utilità di un sistema di staging di una malattia dipenderebbe sia dal
 grado di applicabilità alla popolazione su cui viene costruito, che sulla sua capacità di
 310 suddividere i soggetti in stadi definiti. Entrambi i modelli sopracitati mostrerebbero delle
 lacune nel rispettare queste condizioni. Di seguito (Figura 5), lo schema di Beach et al.
 (2009) utile a collocare l'elevato numero di soggetti inclassificabili per i modelli di Braak
 et al. (2002) e del terzo Consorzio per la LBD.

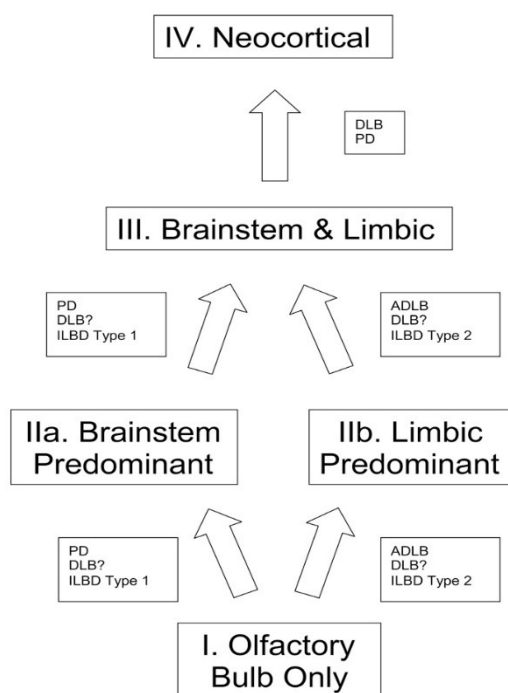


Figura 5. Schema riassuntivo del modello di Beach et al. (2009) per la progressione topografica delle inclusioni proteiche tipo-corpi di Lewy. Si noti la distinzione fra il percorso a predominanza troncoencefalica e quello a predominanza limbica, con genesi comune nell'interessamento del solo bulbo olfattivo.

315

320 Beach e colleghi sottolineano, però, che come per ogni modello di malattia, anche questo risentirebbe di una quota di variabilità nella sequenzialità di interessamento delle regioni cerebrali, nonostante abbia il pregio di portare alla luce la chiara suscettibilità del bulbo olfattivo alla patologia cellulare in analisi.

Gli autori hanno tenuto conto, nel loro modello, delle modificazioni del 2008 alla
325 categorizzazione delle patologie Lewy-correlate a cura di Leverenz e colleghi. Questi
ultimi, hanno proposto di restringere il numero delle aree cerebrali coinvolte nella
patologia cellulare, col fine di ridurre il numero di soggetti non classificabili e
permettendo una categorizzazione e stadiazione più completa. Infine, nel 2019, il gruppo
di Adler e colleghi ha sfruttato il modello di Beach et al. del 2009 (*Unified Staging System*
330 *for Lewy Body Disorders-USSLB*) al fine di correlare i reperti clinici con l'estensione
patologica di α Syn nel cervello di soggetti sani, con declino cognitivo lieve, e soggetti
con demenza. Gli autori hanno concluso che il sistema USSLB sia il modello di staging
più completo a disposizione in letteratura, per fini di classificazione, sia del grado di
patologia cellulare, sia di segni e sintomi motori e non-motori, fra cui anche il grado di
335 impairment cognitivo mostrato dai soggetti dello studio.

STOP HERE

2.5. Verso una comprensione eclettica della demenza

Sia che si parli di demenza di Alzheimer, sia che si consideri la demenza con corpi di
Lewy, è necessario comprendere come patologie neurodegenerative associate a forme di
demenza non possono essere chiaramente ed univocamente trattate a prescindere dalla
storia che ogni individuo porta con sé. Fattori di rischio e predisponenti, quali familiarità
genetica, ambienti e tenore di vita, fattori ambientali e eventi incidentali occasionali,
possono porre fondamenta patologiche diverse da persona a persona. Su di esse si instaura
la genesi di un percorso epigenetico che traccia traiettorie cliniche caratterizzate da
singolari peculiarità che portano ogni fenotipo a differire da altri, pur rimanendo
all'interno della medesima cornice diagnostica (Bras et al., 2014; Gorelick, 2004).

BIBLIOGRAFIA

- Aarsland, D., Ballard, C., McKeith, I., Perry, R. H., & Larsen, J. P. (2001). Comparison of extrapyramidal signs in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *13*(3), 374-379.
- Aarts, M. P., Aries, M. B., Diakoumis, A., & van Hoof, J. (2016). Shedding a light on phototherapy studies with people having dementia: a critical review of the methodology from a light perspective. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, *31*(7), 551-563.
- Abbate, C., Luzzatti, C., & Vergani, C. (2007). Test delle matrici: velocità e accuratezza della ricerca visiva nel corso dell'invecchiamento. *G Gerontol*, *55*, 11-20.
- Accorrà, D., Mazzarini, L., Girardi, P., Ruberto, A., Kotzalidis, G. D., & Tatarelli, R. (2004). Valutazione neuropsicologica e comportamentale nel morbo di Alzheimer [Neuropsychological and behavioural assessment in Alzheimer's disease]. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *40*(4), 485–493.
- Adler, C. H., Beach, T. G., Zhang, N., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Caviness, J. N., Mehta, S. H., Sabbagh, M. N., Serrano, G. E., Sue, L. I., Belden, C. M., Powell, J., Jacobson, S. A., Zamrini, E., Shprecher, D., Davis, K. J., Dugger, B. N., & Hentz, J. G. (2019). Unified Staging System for Lewy Body Disorders: Clinicopathologic Correlations and Comparison to Braak Staging. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *78*(10), 891–899. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz080>.

- Ala, T. A., Hughes, L. F., Kyrouac, G. A., Ghobrial, M. W., & Elble, R. J. (2001). Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *70*(4), 483–488. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.4.483>.
- Allen, S. J. (2007). Alzheimer's disease: a hundred years of investigation. In D. D., & J. Allen S. (Eds.), *Neurobiology of Alzheimer's Disease 3rd Edition* (pp. 1 - 36). Oxford University Press.
- Arancio, O., & Chao, M. V. (2007). Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Current Opinion in Neurobiology*, *17*(3), 325-330.
- Arnold, S. E., Hyman, B. T., Flory, J., Damasio, A. R., & Van Hoesen, G. W. (1991). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *1*(1), 103–116. <https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.103>.
- Baird, A., & Samson, S. (2015). Music and dementia. *Progress in Brain Research*, *217*, 207–235. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2014.11.028>
- Barner, E. L., & Gray, S. L. (1998). Donepezil use in Alzheimer disease. *Annals of Pharmacotherapy*, *32*(1), 70-77.
- Beach, T. G., Adler, C. H., Lue, L., Sue, L. I., Bachalakuri, J., Henry-Watson, J., Sasse, J., Boyer, S., Shirohi, S., Brooks, R., Eschbacher, J., White, C. L., 3rd, Akiyama, H., Caviness, J., Shill, H. A., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Walker, D. G., & Arizona Parkinson's Disease Consortium (2009). Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment

and motor dysfunction. *Acta neuropathologica*, 117(6), 613–634.
<https://doi.org/10.1007/s00401-009-0538-8>.

Beber, B. C., Kochhann, R., da Silva, B. M., & Chaves, M. (2014). Logopenic aphasia or Alzheimer's disease: Different phases of the same disease?. *Dementia & neuropsychologia*, 8(3), 302–307. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642014DN83000016>.

Bellini, G., Cipriano, M., De Angeli, N., Gargano, J. P., Gianella, M., Goi, G., Rossi, G., Masciadri, A., & Comai, S. (2020). Alzheimer's Garden: Understanding Social Behaviors of Patients with Dementia to Improve Their Quality of Life. *Computers Helping People with Special Needs: 17th International Conference, ICCHP 2020, Lecco, Italy, September 9–11, 2020, Proceedings, Part II, 12377*, 384–393.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-58805-2_46

Bertelli, R. (2011). Why is it that research into the effects of music on dementia with lewy bodies is so urgently needed?. *ERAS: European Review of Artistic Studies*, 2(2), 58-73.

Bertram, L., & Tanzi, R. E. (2005). The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(6), 1449–1457.
<https://doi.org/10.1172/JCI24761>.

Bisi, N., Feni, L., Peqini, K., Pérez-Peña, H., Ongeri, S., Pieraccini, S., & Pellegrino, S. (2021). α -Synuclein: An All-Inclusive Trip Around its Structure, Influencing Factors and Applied Techniques. *Frontiers in Chemistry*, 9, 666585.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2021.666585>.

- Blankevoort, C. G., Van Heuvelen, M. J., Boersma, F., Luning, H., De Jong, J., & Scherder, E. J. (2010). Review of effects of physical activity on strength, balance, mobility and ADL performance in elderly subjects with dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *30*(5), 392-402.
- Bluett, B., Pantelyat, A. Y., Litvan, I., Ali, F., Apetauerova, D., Bega, D., Bloom, L., Bower, J., Boxer, A. L., Dale, M. L., Dhall, R., Duquette, A., Fernandez, H. H., Fleisher, J. E., Grossman, M., Howell, M., Kerwin, D. R., Leegwater-Kim, J., Lepage, C., Ljubenkov, P. A., ... Golbe, L. I. (2021). Best Practices in the Clinical Management of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: A Consensus Statement of the CurePSP Centers of Care. *Frontiers in Neurology*, *12*, 694872. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.694872>.
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Kokmen, E., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Parisi, J. E., Olson, E. J., & Petersen, R. C. (1998). REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology*, *51*(2), 363–370. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.2.363>.
- Bonelli, R. M., & Cummings, J. L. (2008). Frontal-subcortical dementias. *The Neurologist*, *14*(2), 100–107. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31815b0de2>.
- Bortolomiol, E., Lionetti, L., Angiolini, E. (a cura di) (2015). *Gentlecare: cronache di assistenza. Soluzioni, modalità e idee di applicazione del metodo*.
- Bosboom, J. L., Stoffers, D., & Wolters, E. (2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, *111*(10-11), 1303–1315. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0168-1>.

- Boyle, R., Connaughton, M., McGlinchey, E., Knight, S. P., de Looze, C., Carey, D., Stern, Y., Robertson, I. H., Kenny, R. A., & Whelan, R. (2021). Connectome-based predictive modeling of cognitive reserve. *Alzheimer's & Dementia*, *17*(S5). <https://doi.org/10.1002/alz.057654>.
- Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, *16*(3), 271–284. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00021-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)00021-6).
- Braak, H., & Braak, E.V. (2004). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, *82*, 239-259. DOI:10.1007/BF00308809
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., & Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, *112*(4), 389–404. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z>.
- Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Hamm-Clement, J., Sandmann-Keil, D., & Rüb, U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of Neurology*, *249 Suppl 3*, III/1–III/5. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-1301-4>.
- Bras, J., Guerreiro, R., Darwent, L., Parkkinen, L., Ansorge, O., Escott-Price, V., Hernandez, D. G., Nalls, M. A., Clark, L. N., Honig, L. S., Marder, K., Van Der Flier, W. M., Lemstra, A., Scheltens, P., Rogaeva, E., St George-Hyslop, P., Londos, E., Zetterberg, H., Ortega-Cubero, S., Pastor, P., ... Hardy, J. (2014). Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. *Human Molecular Genetics*, *23*(23), 6139–6146. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu334>.

- Bräutigam, K., Vakis, A., & Tsitsipanis, C. (2019). Pathogenesis of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A review of knowledge. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *61*, 10–13. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.147>.
- Brazzelli, M., Capitani, E., Della Sala, S., Spinnler, H., & Zuffi, M. (1994). A neuropsychological instrument adding to the description of patients with suspected cortical dementia: the Milan overall dementia assessment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *57*(12), 1510–1517. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.12.1510>.
- Breuil, V., De Rotrou, J., Forette, F., Tortrat, D., Ganansia-Ganem, A., Frambourt, A., ... & Boller, F. (1994). Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *9*(3), 211-217.
- Britton, J. W., Uitti, R. J., Ahlskog, J. E., Robinson, R. G., Kremer, B., & Hayden, M. R. (1995). Hereditary late-onset chorea without significant dementia: genetic evidence for substantial phenotypic variation in Huntington's disease. *Neurology*, *45*(3 Pt 1), 443–447. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.3.443>.
- Brown, C. A., Berry, R., Tan, M. C., Khoshia, A., Turlapati, L., & Swedlove, F. (2013). A critique of the evidence base for non-pharmacological sleep interventions for persons with dementia. *Dementia*, *12*(2), 210-237.
- Butler, R. N. (1963). The life review: an interpretation of reminiscence in the aged. *Psychiatry*, *26*, 65–76. <https://doi.org/10.1080/00332747.1963.11023339>
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85.

- Caffarra, P., Gardini, S., Dieci, F., Copelli, S., Maset, L., Concari, L., Farina, E., & Grossi, E. (2013). The qualitative scoring MMSE pentagon test (QSPT): a new method for differentiating dementia with Lewy Body from Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology*, *27*(2), 213–220. <https://doi.org/10.3233/BEN-120319>.
- Caffarra, P., Gardini, S., Zonato, F., Concari, L., Dieci, F., Copelli, S., Freedman, M., Stracciari, A., & Venneri, A. (2011). Italian norms for the Freedman version of the Clock Drawing Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *33*(9), 982–988. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.589373>.
- Cagnin, A., Bussè, C., Gardini, S., Jelcic, N., Guzzo, C., Gnoato, F., Mitolo, M., Ermani, M., & Caffarra, P. (2015). Clinical and Cognitive Phenotype of Mild Cognitive Impairment Evolving to Dementia with Lewy Bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *5*(3), 442–449. <https://doi.org/10.1159/000441184>
- Cagnin, A., Bussè, C., Jelcic, N., Gnoato, F., Mitolo, M., & Caffarra, P. (2015). High specificity of MMSE pentagon scoring for diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism & Related Disorders*, *21*(3), 303–305.
- Caixeta, L., Caixeta, V. M., Nogueira, Y. L., & Aversi-Ferreira, T. A. (2020). Pharmacological interventions in corticobasal degeneration: a review. *Dementia & Neuropsychologia*, *14*(3), 243–247. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030006>.
- Camargo, C. H. F., Justus, F. F., & Retzlaff, G. (2015). The Effectiveness of Reality Orientation in the Treatment of Alzheimer's Disease. *American Journal of*

Alzheimer's Disease & Other Dementias®, 527–532.

<https://doi.org/10.1177/1533317514568004>.

Cao, W., & Zheng, H. (2018). Peripheral immune system in aging and Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 13(1), 51.

<https://doi.org/10.1186/s13024-018-0284-2>.

Carrarini, C., Russo, M., Dono, F., Barbone, F., Rispoli, M. G., Ferri, L., ... & Bonanni, L. (2021). Agitation and Dementia: Prevention and Treatment Strategies in Acute and Chronic Conditions. *Frontiers in Neurology*, 12, 480.

Ceravolo, R., Volterrani, D., Gambaccini, G., Rossi, C., Logi, C., Manca, G., Berti, C., Mariani, G., Murri, L., & Bonuccelli, U. (2003). Dopaminergic degeneration and perfusional impairment in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 24(3), 162–163.
<https://doi.org/10.1007/s10072-003-0110-6>

Chakraborty, S., Lennon, J. C., Malkaram, S. A., Zeng, Y., Fisher, D. W., & Dong, H. (2019). Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 704, 36–44.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.03.050>.

Chan, P. C., Lee, H. H., Hong, C. T., Hu, C. J., & Wu, D. (2018). REM Sleep Behavior Disorder (RBD) in Dementia with Lewy Bodies (DLB). *Behavioural neurology*, 2018, 9421098. <https://doi.org/10.1155/2018/9421098>.

- Cheston, R., & Ivanecka, A. (2017). Individual and group psychotherapy with people diagnosed with dementia: a systematic review of the literature. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(1), 3-31.
- Cheston, R., Jones, K., & Gilliard, J. (2003). Group psychotherapy and people with dementia. *Aging & Mental Health*, 7(6), 452-461.
- Chicherio, C., Ludwig, C., & Borella, E. (2012). La capacità di riserva-cerebrale e cognitiva-nell'invecchiamento cognitivo. *Giornale Italiano di Psicologia*, 39(2), 315-342.
- Chin, J., Lee, B. H., Seo, S. W., Kim, E. J., Suh, M. K., Kang, S. J., & Na, D. L. (2005). The Closing-in Phenomenon in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 1(2), 166–173. <https://doi.org/10.3988/jcn.2005.1.2.166>.
- Chung, E. J., & Kim, S. J. (2015). (123)I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Lewy Body-Related Disorders: A Literature Review. *Journal of Movement Disorders*, 8(2), 55–66. <https://doi.org/10.14802/jmd.15015>.
- Cilia, S., Coppola, R., Picconi, O., Ferrazza, P., Surdo, V., Tripi, G., & Grimaldi, L. M. (2008). L'uso del Milan Overall Dementia Assessment (MODA) per individuare il rischio di sviluppo di demenza in soggetti cognitivamente intatti al Mini Mental State Examination (MMSE). *Life Span and Disability/Ciclo Evolutivo e Disabilità*. 11(2), 151-162.
- Cipriani, G., Lucetti, C., Nuti, A., & Danti, S. (2014). Wandering and dementia. *Psychogeriatrics : the Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 14(2), 135–142. <https://doi.org/10.1111/psyg.12044>.

- Ciro, C. A., Hershey, L. A., & Garrison, D. (2013). Enhanced task-oriented training in a person with dementia with Lewy bodies. *The American Journal of Occupational Therapy, 67*(5), 556-563.
- Clare, L. (2002). Developing awareness about awareness in early-stage dementia: the role of psychosocial factors. *Dementia, 1*(3), 295-312.
- Colombo, G. (2001). *Manuale di psicopatologia generale*. Cleup.
- Connors, M. H., Quinto, L., McKeith, I., Brodaty, H., Allan, L., Bamford, C., ... & O'Brien, J. T. (2018). Non-pharmacological interventions for Lewy body dementia: a systematic review. *Psychological Medicine, 48*(11), 1749-1758.
- Cotelli, M., Manenti, R., & Zanetti, O. (2012). Reminiscence therapy in dementia: A review. *Maturitas, 72*(3), 203-205.
- Croot, K., Hodges, J. R., Xuereb, J., & Patterson, K. (2000). Phonological and articulatory impairment in Alzheimer's disease: a case series. *Brain and Language, 75*(2), 277-309. <https://doi.org/10.1006/brln.2000.2357>.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology, 44*(12), 2308-2308.
- David, A. S., Fleming, S., Kopelman, M. D., Lovestone, S., & Mellers, J. D. C. (2009). *Organic Psychiatry. A Textbook of Neuropsychiatry*. Wiley-Blackwell.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior–anterior shift in aging. *Cerebral Cortex, 18*(5), 1201-1209.

- Devanand, D. P., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Del Castillo-Castaneda, C., Sano, M., Marder, K., Bell, K., Bylsma, F. W., Brandt, J., Albert, M., & Stern, Y. (1997). The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, *54*(3), 257–263. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830150083012>.
- Devanand, D. P., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Del Castillo-Castaneda, C., Sano, M., Marder, K., Bell, K., Bylsma, F. W., Brandt, J., Albert, M., & Stern, Y. (1997). The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, *54*(3), 257–263. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830150083012>.
- Drachman, D. A., & Leavitt, J. (1974). Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging?. *Archives of Neurology*, *30*(2), 113–121. <https://doi.org/10.1001/archneur.1974.00490320001001>.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet. Neurology*, *6*(8), 734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3).
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M. O., Jicha, G. A., Nordberg, A., Pasquier, F., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research

- diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet. Neurology*, 13(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Duda, J. E., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (2000). Neuropathology of synuclein aggregates. *Journal of Neuroscience Research*, 61(2), 121–127. [https://doi.org/10.1002/1097-4547\(20000715\)61:2<121::AID-JNR1>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-4547(20000715)61:2<121::AID-JNR1>3.0.CO;2-4).
- Dudas, R., Malouf, R., McCleery, J., & Denning, T. (2018). Antidepressants for treating depression in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD003944. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003944.pub2>
- Dziechciaż, M., & Filip, R. (2014). Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM*, 21(4), 835–838. <https://doi.org/10.5604/12321966.1129943>.
- Erkinjuntti, T., Haltia, M., Palo, J., Sulkava, R., & Paetau, A. (1988). Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: a prospective clinical and post-mortem neuropathological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51(8), 1037–1044. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.8.1037>.
- Erkinjuntti, T., Ostbye, T., Steenhuis, R., & Hachinski, V. (1997). The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *The New England Journal of Medicine*, 337(23), 1667–1674. doi: 10.1056/NEJM199712043372306
- Estorch, M., Camacho, V., Paredes, P., Rivera, E., Rodríguez-Revuelto, A., Flotats, A., Kulisevsky, J., & Carrio, I. (2008). Cardiac (123)I-metaiodobenzylguanidine imaging allows early identification of dementia with Lewy bodies during

life. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35(9), 1636–1641. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0828-8>.

Farina, N., Morrell, L., & Banerjee, S. (2017). What is the therapeutic value of antidepressants in dementia? A narrative review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(1), 32-49.

Feil, Naomi. (1992). *V/F validation : the Feil method : how to help disoriented old-old*. Klerk-Rubin, Vicki de. (Rev., 1992 ed.). Cleveland, Ohio: Edward Feil Productions.

Feil, N. (2014). Validation therapy with late-onset dementia populations. *Caregiving in dementia: Research and Applications*, 1, 199-218.

Feldman, H., & Kertesz, A. (2001). Diagnosis, classification and natural history of degenerative dementias. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 28 Suppl 1, S17–S27. <https://doi.org/10.1017/s0317167100001177>.

Ferman, T. J., Boeve, B. F., Smith, G. E., Silber, M. H., Kokmen, E., Petersen, R. C., & Ivnik, R. J. (1999). REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive differences when compared with AD. *Neurology*, 52(5), 951-951. DOI: 10.1212/WNL.52.5.951.

Ferman, T. J., Smith, G. E., Boeve, B. F., Graff-Radford, N. R., Lucas, J. A., Knopman, D. S., ... & Dickson, D. W. (2006). Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 20(4), 623-636.

Ferreira, D., Cavallin, L., Granberg, T., Lindberg, O., Aguilar, C., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., Soininen, H., Lovestone, S., Simmons, A., Wahlund, L. O., Westman, E., & AddNeuroMed consortium and for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (2016). Quantitative validation of a visual rating scale for frontal atrophy: associations with clinical status, APOE e4, CSF biomarkers and cognition. *European Radiology*, *26*(8), 2597–2610. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4101-9>.

Ferreira, D., Pereira, J. B., Volpe, G., & Westman, E. (2019). Subtypes of Alzheimer's Disease Display Distinct Network Abnormalities Extending Beyond Their Pattern of Brain Atrophy. *Frontiers in Neurology*, *10*, 524. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00524>.

Ferreira, D., Verhagen, C., Hernández-Cabrera, J. A., Cavallin, L., Guo, C. J., Ekman, U., Muehlboeck, J. S., Simmons, A., Barroso, J., Wahlund, L. O., & Westman, E. (2017). Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications. *Scientific Reports*, *7*, 46263. <https://doi.org/10.1038/srep46263>.

Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E., Scazufca, M., & Alzheimer's Disease International (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet (London, England)*, *366*(9503), 2112–2117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0).

- Fillit, H., Nash, D. T., Rundek, T., & Zuckerman, A. (2008). Cardiovascular risk factors and dementia. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 6(2), 100-118.
- Finkel, S. I., Lyons, J. S., & Anderson, R. L. (1992). Reliability and validity of the Cohen–Mansfield agitation inventory in institutionalized elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 7(7), 487-490.
- Finney G. R. (2009). Normal pressure hydrocephalus. *International Review of Neurobiology*, 84, 263–281. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)00414-0](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)00414-0).
- Firbank, M. J., Lloyd, J., & O'Brien, J. T. (2016). The relationship between hallucinations and FDG-PET in dementia with Lewy bodies. *Brain Imaging and Behavior*, 10(3), 636–639. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9434-0>.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R., "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 89-198. DOI:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Fong, T. G., Davis, D., Growdon, M. E., Albuquerque, A., & Inouye, S. K. (2015). The interface between delirium and dementia in elderly adults. *The Lancet. Neurology*, 14(8), 823–832. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00101-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00101-5).
- Forbes, D., Forbes, S., Morgan, D. G., Markle-Reid, M., Wood, J., & Culum, I. (2008). Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Förstl, H., Burns, A., Levy, R., Cairns, N., Luthert, P., & Lantos, P. (1992). Neurologic signs in Alzheimer's disease. Results of a prospective clinical and neuropathologic

study. *Archives of Neurology*, 49(10), 1038–1042.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530340054018>.

Forsyth, E., & Ritzline, P. D. (1998). An overview of the etiology, diagnosis, and treatment of Alzheimer disease. *Physical Therapy*, 78(12), 1325–1331.
<https://doi.org/10.1093/ptj/78.12.1325>.

Freedman, M., Leach, L., Kaplan, E., Winocur, G., Shulman, K., & Delis, D. C. (1994). *Clock drawing: A Neuropsychological Analysis*. Oxford University Press, USA.

Freierov, O. E. (1969). Oligophrenia (Congenital Dementia). *Soviet L. & Gov't*, 8, 377.

Frigerio, R., Fujishiro, H., Ahn, T. B., Josephs, K. A., Maraganore, D. M., DelleDonne, A., Parisi, J. E., Klos, K. J., Boeve, B. F., Dickson, D. W., & Ahlskog, J. E. (2011). Incidental Lewy body disease: do some cases represent a preclinical stage of dementia with Lewy bodies?. *Neurobiology of Aging*, 32(5), 857–863.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.019>.

Frisoni, G. B., Scheltens, P. h., Galluzzi, S., Nobili, F. M., Fox, N. C., Robert, P. H., Soininen, H., Wahlund, L. O., Waldemar, G., & Salmon, E. (2003). Neuroimaging tools to rate regional atrophy, subcortical cerebrovascular disease, and regional cerebral blood flow and metabolism: consensus paper of the EADC. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(10), 1371–1381.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.74.10.1371>.

Fujishiro, H., Iseki, E., Kasanuki, K., Murayama, N., Ota, K., Suzuki, M., & Sato, K. (2012). Glucose hypometabolism in primary visual cortex is commonly associated with clinical features of dementia with Lewy bodies regardless of cognitive

- conditions. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(11), 1138–1146.
<https://doi.org/10.1002/gps.2836>.
- Galasko, D., Kwo-on-Yuen, P. F., Klauber, M. R., & Thal, L. J. (1990). Neurological findings in Alzheimer's disease and normal aging. *Archives of Neurology*, 47(6), 625–627. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530060033012>.
- Galasko, D., Kwo-on-Yuen, P. F., Klauber, M. R., & Thal, L. J. (1990). Neurological findings in Alzheimer's disease and normal aging. *Archives of Neurology*, 47(6), 625–627. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530060033012>.
- Galvin, J. E. (2015). Improving the clinical detection of Lewy body dementia with the Lewy body composite risk score. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 1(3), 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.05.004>
- Gambina, G., Pasetti, C. (a cura di) (2008). *Introduzione alla malattia di Alzheimer e alle altre demenze. Dalla clinica alla bioetica*. Libreria Cortina.
- Garcia-Ptacek, S., & Kramberger, M. G. (2016). Parkinson Disease and Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 29(5), 261–270. <https://doi.org/10.1177/0891988716654985>.
- Garre-Olmo, J. (2018). Epidemiologia de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. *Revista de Neurologia*, 66(11), 377–386.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P., Winblad, B., & International Psychogeriatric Association Expert Conference

- on mild cognitive impairment (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet (London, England)*, 367(9518), 1262–1270. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5).
- Giagkou, N., Höglinger, G. U., & Stamelou, M. (2019). Progressive supranuclear palsy. *International Review of Neurobiology*, 149, 49–86. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.013>.
- Gjerum, L., Frederiksen, K. S., Henriksen, O. M., Law, I., Anderberg, L., Andersen, B. B., Bjerregaard, E., Hejl, A. M., Høgh, P., & Hasselbalch, S. G. (2020). A visual rating scale for cingulate island sign on 18F-FDG-PET to differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 410, 116645. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116645>.
- Gnanalingham, K. K., Byrne, E. J., Thornton, A., Sambrook, M. A., & Bannister, P. (1997). Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62(3), 243–252. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.3.243>.
- Goedert M. (2001). Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(7), 492–501. <https://doi.org/10.1038/35081564>.
- Goldman, J. G., Goetz, C. G., Brandabur, M., Sanfilippo, M., & Stebbins, G. T. (2008). Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2248–2250. <https://doi.org/10.1002/mds.22322>
- Goldman, J. G., Williams-Gray, C., Barker, R. A., Duda, J. E., & Galvin, J. E. (2014). The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Movement*

Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 29(5), 608–621.

<https://doi.org/10.1002/mds.25866>.

Goldstein, D. S. (2013). Sympathetic neuroimaging. *Handbook of Clinical Neurology*, 117, 365–370. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00029-8>.

Gomperts S. N. (2016). Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(2 Dementia), 435–463. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000309>.

Gorelick, P. B. (2004). Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke*, 35(11 Suppl 1), 2620–2622. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000143318.70292.47>.

Gorno-Tempini, M. L., Brambati, S. M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N. F., Marcone, A., Perani, D., Garibotto, V., Cappa, S. F., & Miller, B. L. (2008). The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*, 71(16), 1227–1234. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da>.

Greene P. (2019). Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, and Multiple System Atrophy. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(4), 919–935. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000751>.

Greenfield, J. G., & Bosanquet, F. D. (1953). The brain-stem lesions in Parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 16(4), 213.

Guerreiro, R., Escott-Price, V., Hernandez, D. G., Kun-Rodrigues, C., Ross, O. A., Orme, T., Neto, J. L., Carmona, S., Deghani, N., Eicher, J. D., Shepherd, C., Parkkinen, L., Darwent, L., Heckman, M. G., Scholz, S. W., Troncoso, J. C., Pletnikova, O.,

- Dawson, T., Rosenthal, L., Ansorge, O., ... Bras, J. (2019). Heritability and genetic variance of dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of Disease*, *127*, 492–501. doi: 10.1016/j.nbd.2019.04.004.
- Gustafson L. (1992). Clinical classification of dementia conditions. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, *139*, 16–20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb04448.x>.
- Haider, A., Spurling, B. C., & Sánchez-Manso, J. C. (2021). Lewy Body Dementia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Hanagasi, H. A., Tufekcioglu, Z., & Emre, M. (2017). Dementia in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *374*, 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.012>.
- Hansen, D. V., Hanson, J. E., & Sheng, M. (2018). Microglia in Alzheimer's disease. *The Journal of Cell Biology*, *217*(2), 459–472. <https://doi.org/10.1083/jcb.201709069>.
- Hanson, J. C., & Lippa, C. F. (2009). Lewy body dementia. *International Review of Neurobiology*, *84*, 215–228. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)00411-5](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)00411-5).
- Hanyu, H., Shimizu, S., Hirao, K., Kanetaka, H., Iwamoto, T., Chikamori, T., Usui, Y., Yamashina, A., Koizumi, K., & Abe, K. (2006). Comparative value of brain perfusion SPECT and [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *33*(3), 248–253. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-1921-x>.

- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science (New York, N.Y.)*, 256(5054), 184–185.
<https://doi.org/10.1126/science.1566067>.
- Hashimoto, M., & Masliah, E. (1999). Alpha-synuclein in Lewy body disease and Alzheimer's disease. *Brain Pathology*, 9(4), 707–720.
<https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00552.x>.
- Henry, G., Williamson, D., & Tampi, R. R. (2011). Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 26(3), 169–183.
<https://doi.org/10.1177/1533317511402051>
- Henry, M. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2010). The logopenic variant of primary progressive aphasia. *Current Opinion in Neurology*, 23(6), 633–637.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833fb93e>.
- Herholz, K., Schopphoff, H., Schmidt, M., Mielke, R., Eschner, W., Scheidhauer, K., Schicha, H., Heiss, W. D., & Ebmeier, K. (2002). Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 43(1), 21–26.
- Holdorff, B. (2019). Centenary of Tretiakoff's thesis on the morphology of Parkinson's disease, evolved on the grounds of encephalitis lethargica pathology. *Journal of the History of the Neurosciences*, 28(4), 387–398.
<https://doi.org/10.1080/0964704X.2019.1622361>.

- Holmes, C., Knights, A., Dean, C., Hodkinson, S., & Hopkins, V. (2006). Keep music live: music and the alleviation of apathy in dementia subjects. *International Psychogeriatrics*, *18*(4), 623–630. <https://doi.org/10.1017/S1041610206003887>
- Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., Ritchie, C., Baldwin, A., Barber, R., ... & Phillips, P. (2012). Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, *366*(10), 893-903.
- Huber, S. J., Shuttleworth, E. C., Paulson, G. W., Bellchambers, M. J., & Clapp, L. E. (1986). Cortical vs subcortical dementia. Neuropsychological differences. *Archives of Neurology*, *43*(4), 392–394. <https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520040072023>.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry : the Journal of Mental Science*, *140*, 566–572. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>.
- Ingelsson, M. (2016). Alpha-Synuclein Oligomers-Neurotoxic Molecules in Parkinson's Disease and Other Lewy Body Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 408. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00408>.
- Ishii, K., Yamaji, S., Kitagaki, H., Imamura, T., Hirono, N., & Mori, E. (1999). Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. *Neurology*, *53*(2), 413–416. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.2.413>.
- Ishikawa, I., Shinno, H., Ando, N., Mori, T., & Nakamura, Y. (2016). The effect of memantine on sleep architecture and psychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatrica*, *28*(3), 157-164.

- Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C., & Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet. Neurology*, *12*(2), 207–216. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0).
- Jagust W. (2004). Molecular neuroimaging in Alzheimer's disease. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *1*(2), 206–212. <https://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.206>.
- Janssen, J. A., & Giberson, D. L. (1988). Remotivation therapy. *Journal of Gerontological Nursing*, *14*(6), 31–34. <https://doi.org/10.3928/0098-9134-19880601-10>
- Javanshiri, K., Haglund, M., & Englund, E. (2019). Cardiovascular Disease, Diabetes Mellitus, and Hypertension in Lewy Body Disease: A Comparison with Other Dementia Disorders. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *71*(3), 851–859. <https://doi.org/10.3233/JAD-190485>.
- Johnson, D. K., Morris, J. C., & Galvin, J. E. (2005). Verbal and visuospatial deficits in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *65*(8), 1232-1238.
- Jones, M.J.D. (1999) Gentlecare: the Prosthetic Life Care Approach to Providing Dementia Care at Home or in Institutions. In: Govoni S., Bolis C.L., Trabucchi M. (eds) *Dementias*. Springer, Milano. https://doi.org/10.1007/978-88-470-2149-5_13.

- Kao, A. W., Racine, C. A., Quitania, L. C., Kramer, J. H., Christine, C. W., & Miller, B. L. (2009). Cognitive and neuropsychiatric profile of the synucleinopathies: Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23(4), 365–370. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181b5065d>.
- Kato, K., Wada, T., Kawakatsu, S., & Otani, K. (2002). Improvement of both psychotic symptoms and Parkinsonism in a case of dementia with Lewy bodies by the combination therapy of risperidone and L-DOPA. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26(1), 201–203. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(01\)00235-4](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(01)00235-4)
- Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., & Jaffe, M. W. (1963). Studies of Illness in the Aged. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *The Journal of the American Medical Association*, 185, 914-919. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016>.
- Kenny, E. R., Burton, E. J., & O'Brien, J. T. (2008). A volumetric magnetic resonance imaging study of entorhinal cortex volume in dementia with lewy bodies. A comparison with Alzheimer's disease and Parkinson's disease with and without dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(3), 218–225. <https://doi.org/10.1159/000153432>.
- Kertesz, A., & Kalvach, P. (1996). Arnold Pick and German neuropsychiatry in Prague. *Archives of Neurology*, 53(9), 935–938. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550090147021>.

- Khachaturian, Z.S. (1992). An Overview of Scientific Issues Associated with the Heterogeneity of Alzheimer's Disease. In Boller, F., Forette, F., Khachaturian, Z. S., Poncet, M., & Yves, C. *Heterogeneity of Alzheimer's Disease*, 1-3.
- Kindermann, S. S., Dolder, C. R., Bailey, A., Katz, I. R., & Jeste, D. V. (2002). Pharmacological treatment of psychosis and agitation in elderly patients with dementia. *Drugs & Aging*, *19*(4), 257-276.
- King, E., & Thomas, A. (2017). Systemic Inflammation in Lewy Body Diseases: A Systematic Review. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *31*(4), 346–356. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000211>.
- Kinzer, A., & Suhr, J. A. (2016). Dementia worry and its relationship to dementia exposure, psychological factors, and subjective memory concerns. *Applied Neuropsychology*. *Adult*, *23*(3), 196–204. <https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1030669>.
- Kirova, A. M., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *BioMed Research International*, *2015*, 748212. <https://doi.org/10.1155/2015/748212>.
- Knopman, D. S., Petersen, R. C., Cha, R. H., Edland, S. D., & Rocca, W. A. (2006). Incidence and causes of nondegenerative nonvascular dementia: a population-based study. *Archives of Neurology*, *63*(2), 218–221. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.2.218>.
- Koedam, E. L., Lehmann, M., van der Flier, W. M., Scheltens, P., Pijnenburg, Y. A., Fox, N., Barkhof, F., & Wattjes, M. P. (2011). Visual assessment of posterior atrophy

development of a MRI rating scale. *European Radiology*, 21(12), 2618–2625.
<https://doi.org/10.1007/s00330-011-2205-4>.

Kogure, D., Matsuda, H., Ohnishi, T., Asada, T., Uno, M., Kunihiro, T., Nakano, S., & Takasaki, M. (2000). Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 41(7), 1155–1162.

Komatsu, J., Samuraki, M., Nakajima, K., Arai, H., Arai, H., Arai, T., Asada, T., Fujishiro, H., Hanyu, H., Iizuka, O., Iseki, E., Kashihara, K., Kosaka, K., Maruno, H., Mizukami, K., Mizuno, Y., Mori, E., Nakamura, H., Nakano, S., Nakashima, K., ... Yamada, M. (2018). ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of DLB: a multicentre 3-year follow-up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(11), 1167–1173. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317398>.

Kosaka K. (2014). Latest concept of Lewy body disease. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(6), 391–394. <https://doi.org/10.1111/pcn.12179>.

Kosaka, K., Matsushita, M., Oyanagi, S., & Mehraein, P. (1980). *Seishin shinkeigaku zasshi = Psychiatria et Neurologia Japonica*, 82(5), 292–311.

Koychev, I., Hofer, M., & Friedman, N. (2020). Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Staging with Amyloid and Tau Scintigraphic Imaging Biomarkers. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 61(10), 1413–1418.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.119.230458>.

- Krishnan, P., & Hawranik, P. (2008). Diagnosis and management of geriatric insomnia: a guide for nurse practitioners. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 20(12), 590-599.
- Kua, E. H., Ho, E., Tan, H. H., Tsoi, C., Thng, C., & Mahendran, R. (2014). The natural history of dementia. *Psychogeriatrics: the Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 14(3), 196–201. <https://doi.org/10.1111/psyg.12053>.
- Kumar, A., Sidhu, J., Goyal, A., & Tsao, J. W. (2021). Alzheimer Disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Lanctôt, K. L., Herrmann, N., & Mazzotta, P. (2001). Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13(1), 5-21.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). The functional assessment in rehabilitation of elderly people: Self maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist*, 9, 179-186.
- Lee, H., Cooney, J. M., & Lawlor, B. A. (1994). The use of risperidone, an atypical neuroleptic, in Lewy body disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 9(5), 415-417.
- Leverenz, J. B., Hamilton, R., Tsuang, D. W., Schantz, A., Vavrek, D., Larson, E. B., Kukull, W. A., Lopez, O., Galasko, D., Masliah, E., Kaye, J., Woltjer, R., Clark, C., Trojanowski, J. Q., & Montine, T. J. (2008). Empiric refinement of the pathologic assessment of Lewy-related pathology in the dementia patient. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 18(2), 220–224. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00117.x>.

- Lindestam Arlehamn, C. S., Garretti, F., Sulzer, D., & Sette, A. (2019). Roles for the adaptive immune system in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Current Opinion in Immunology*, *59*, 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.07.004>.
- Lippmann, S., & Perugula, M. L. (2016). Delirium or Dementia?. *Innovations in Clinical Neuroscience*, *13*(9-10), 56–57.
- Lo R. Y. (2017). The borderland between normal aging and dementia. *Ci ji yi xue za zhi* = *Tzu-chi Medical Journal*, *29*(2), 65–71. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_18_17.
- Lobotesis, K., Fenwick, J. D., Phipps, A., Ryman, A., Swann, A., Ballard, C., McKeith, I. G., & O'Brien, J. T. (2001). Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology*, *56*(5), 643–649. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.5.643>.
- Logsdon, R. G., Pike, K. C., McCurry, S. M., Hunter, P., Maher, J., Snyder, L., & Teri, L. (2010). Early-stage memory loss support groups: outcomes from a randomized controlled clinical trial. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *65*(6), 691–697. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbq054>.
- Lövdén, M., Xu, W., & Wang, H. X. (2013). Lifestyle change and the prevention of cognitive decline and dementia: what is the evidence?. *Current Opinion in Psychiatry*, *26*(3), 239–243. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835f4135>.
- Lucetti, C., Logi, C., Del Dotto, P., Berti, C., Ceravolo, R., Baldacci, F., Dolciotti, C., Gambaccini, G., Rossi, G., & Bonuccelli, U. (2010). Levodopa response in

dementia with lewy bodies: a 1-year follow-up study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(8), 522–526. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.06.004>

Lyketsos, C. G., Carrillo, M. C., Ryan, J. M., Khachaturian, A. S., Trzepacz, P., Amatniek, J., Cedarbaum, J., Brashear, R., & Miller, D. S. (2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 7(5), 532–539. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410>.

Mahul-Mellier, A. L., Burtscher, J., Maharjan, N., Weerens, L., Croisier, M., Kuttler, F., Leleu, M., Knott, G. W., & Lashuel, H. A. (2020). The process of Lewy body formation, rather than simply α -synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(9), 4971–4982. <https://doi.org/10.1073/pnas.1913904117>.

Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature reviews. Disease Primers*, 1, 15056. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>.

Matar, E., Shine, J. M., Halliday, G. M., & Lewis, S. (2020). Cognitive fluctuations in Lewy body dementia: towards a pathophysiological framework. *Brain: a Journal of Neurology*, 143(1), 31–46. <https://doi.org/10.1093/brain/awz311>.

Mayeux, R., & Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8), a006239. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006239>.

McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, *89*(1), 88–100.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>.

McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J. E., Lippa, C., Perry, E. K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C. G., Boeve, B., Burn, D. J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., Gauthier, S., ... Consortium on DLB (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, *65*(12), 1863–1872.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1>.

McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., Salmon, D. P., Lowe, J., Mirra, S. S., Byrne, E. J., Lennox, G., Quinn, N. P., Edwardson, J. A., Ince, P. G., Bergeron, C., Burns, A., Miller, B. L., Lovestone, S., Collerton, D., Jansen, E. N., ... Perry, R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, *47*(5), 1113–1124.
<https://doi.org/10.1212/wnl.47.5.1113>.

McKeith, I., Fairbairn, A., Perry, R., Thompson, P., & Perry, E. (1992). Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *British Medical Journal*, *305*(6855), 673-678.

- McKeith, I., O'Brien, J., Walker, Z., Tatsch, K., Booi, J., Darcourt, J., Padovani, A., Giubbini, R., Bonuccelli, U., Volterra, D., Holmes, C., Kemp, P., Tabet, N., Meyer, I., Reiningner, C., & DLB Study Group (2007). Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *The Lancet. Neurology*, *6*(4), 305–313. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70057-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70057-1).
- Melis, R., Haaksma, M. L., & Muniz-Terrera, G. (2019). Understanding and predicting the longitudinal course of dementia. *Current Opinion in Psychiatry*, *32*(2), 123–129. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000482>.
- Mendoza-Velásquez, J. J., Flores-Vázquez, J. F., Barrón-Velázquez, E., Sosa-Ortiz, A. L., Illigens, B. W., & Siepmann, T. (2019). Autonomic Dysfunction in α -Synucleinopathies. *Frontiers in Neurology*, *10*, 363. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00363>.
- Merdes, A. R., Hansen, L. A., Jeste, D. V., Galasko, D., Hofstetter, C. R., Ho, G. J., Thal, L. J., & Corey-Bloom, J. (2003). Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *60*(10), 1586–1590. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000065889.42856.f2>.
- Metitieri, T., Zanetti, O., Geroldi, C., Frisoni, G. B., De Leo, D., Buono, M. D., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (2001). Reality Orientation Therapy to delay outcomes of progression in patients with dementia. A retrospective study. *Clinical Rehabilitation*, *15*(5), 471–478. <https://doi.org/10.1191/026921501680425199>
- Mitolo, M., Salmon, D. P., Gardini, S., Galasko, D., Grossi, E., & Caffarra, P. (2014). The new Qualitative Scoring MMSE Pentagon Test (QSPT) as a valid screening tool between autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's

- disease. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 39(4), 823–832.
<https://doi.org/10.3233/JAD-131403>.
- Molloy, S. A., McKeith, I. G., O'Brien, J. T., & Burn, D. J. (2005). The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(9), 1200-1203.
- Molloy, S. A., Rowan, E. N., O'Brien, J. T., McKeith, I. G., Wesnes, K., & Burn, D. J. (2006). Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(12), 1323–1328.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.098079>
- Moore, S., Sandman, C. A., McGrady, K., & Patrick Kesslak, J. (2001). Memory training improves cognitive ability in patients with dementia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11(3-4), 245-261.
- Mu, Y., & Gage, F. H. (2011). Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 6, 85.
<https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-85>.
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L., & Chertkow, H. (2005), The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
- Neal, M., & Wright, P. B. (2003). Validation therapy for dementia. *Cochrane database of systematic reviews*, (3).

- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clinical and Experimental Research*, 24(3), 218-226.
- NYU Langone Health. Natural History of Synucleinopathies. *Good Clinical Practice network*. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01799915>.
- Orrell, M., Yates, L., Leung, P., Kang, S., Hoare, Z., Whitaker, C., ... & Orgeta, V. (2017). The impact of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) on cognition, quality of life, caregiver health, and family relationships in dementia: A randomised controlled trial. *PLoS medicine*, 14(3), e1002269.
- O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L., Bowler, J. V., Ballard, C., DeCarli, C., Gorelick, P. B., Rockwood, K., Burns, A., Gauthier, S., & DeKosky, S. T. (2003). Vascular cognitive impairment. *The Lancet. Neurology*, 2(2), 89–98. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00305-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00305-3).
- O'Connor, D., Ames, D., Gardner, B., & King, M. (2009). Psychosocial treatments of behavior symptoms in dementia: A systematic review of reports meeting quality standards. *International Psychogeriatrics*, 21(2), 225-240. doi:10.1017/S1041610208007588
- Okazaki, H., Lipkin, L. E., & Aronson, S. M. (1961). Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriparesis in flexion. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 20, 237–244. <https://doi.org/10.1097/00005072-196104000-00007>.
- Olney, N. T., Spina, S., & Miller, B. L. (2017). Frontotemporal Dementia. *Neurologic Clinics*, 35(2), 339–374. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.008>.

- Ooms, S., & Ju, Y. E. (2016). Treatment of sleep disorders in dementia. *Current Treatment Options in Neurology*, *18*(9), 1-17.
- Orimo, S., Uchihara, T., Nakamura, A., Mori, F., Kakita, A., Wakabayashi, K., & Takahashi, H. (2008). Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain : a Journal of Neurology*, *131*(Pt 3), 642–650. <https://doi.org/10.1093/brain/awm302>.
- Papagno, C., & Bolognini, N. (a cura di) (2020). *Neuropsicologia delle demenze*. Il Mulino.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, *60*, 173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>
- Patterson, L., Rushton, S. P., Attems, J., Thomas, A. J., & Morris, C. M. (2019). Degeneration of dopaminergic circuitry influences depressive symptoms in Lewy body disorders. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, *29*(4), 544–557. <https://doi.org/10.1111/bpa.12697>
- Perl, D. P. (2010). Neuropathology of Alzheimer's disease. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, *77*(1), 32–42. <https://doi.org/10.1002/msj.20157>.
- Petersen R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>.

- Pfeiffer E. (1975). A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 23(10), 433–441. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1975.tb00927.x>
- Phinney, A., Chaudhury, H., & O’connor, D. L. (2007). Doing as much as I can do: The meaning of activity for people with dementia. *Aging and Mental Health*, 11(4), 384-393.
- Pinheiro, D. (2008). Anticonvulsant mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *L'encephale*, 34(4), 409-415.
- Podcasy, J. L., & Epperson, C. N. (2016). Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(4), 437–446. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.4/cepperson
- Portet, F., Ousset, P. J., Visser, P. J., Frisoni, G. B., Nobili, F., Scheltens, P., Vellas, B., Touchon, J., & MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC) (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(6), 714–718. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.085332>.
- Pyo, I. S., Yun, S., Yoon, Y. E., Choi, J. W., & Lee, S. J. (2020). Mechanisms of Aging and the Preventive Effects of Resveratrol on Age-Related Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(20), 4649. <https://doi.org/10.3390/molecules25204649>.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G., Onyike, C. U., Hillis, A. E.,

- Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H., Prioleau-Latham, C. E., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain: a Journal of Neurology*, *134*(Pt 9), 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*(3), 271-276.
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, *88*(4), 640–651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>.
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, *7*(3), 137–152. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2>.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(3), 177-182.
- Rezaie, P., Cairns, N. J., Chadwick, A., & Lantos, P. L. (1996). Lewy bodies are located preferentially in limbic areas in diffuse Lewy body disease. *Neuroscience Letters*, *212*(2), 111–114. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12775-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12775-0).
- Ricciarelli, R., & Fedele, E. (2017). The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. *Current Neuropharmacology*, *15*(6), 926–935. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170116143743>.

- Román G. C. (2003). Stroke, cognitive decline and vascular dementia: the silent epidemic of the 21st century. *Neuroepidemiology*, 22(3), 161–164. <https://doi.org/10.1159/000069885>.
- Rosen, W. G. (1980). Verbal fluency in aging and dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 2(2), 135-146.
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1356–1364. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1356>
- Sabattoli, F., Boccardi, M., Galluzzi, S., Treves, A., Thompson, P. M., Frisoni, G. B. (2008). Hippocampal shape differences in dementia with Lewy bodies. *Neuroimage*, 41(3), 699–705.
- Salardini A. (2019). An Overview of Primary Dementias as Clinicopathological Entities. *Seminars in Neurology*, 39(2), 153–166. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683445>.
- Salimi, S., Irish, M., Foxe, D., Hodges, J. R., Piguet, O., & Burrell, J. R. (2017). Can visuospatial measures improve the diagnosis of Alzheimer's disease?. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 10, 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.10.004>
- Sanford A. M. (2017). Mild Cognitive Impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*, 33(3), 325–337. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.005>.
- Saranza, G. M., Whitwell, J. L., Kovacs, G. G., & Lang, A. E. (2019). Corticobasal degeneration. *International Review of Neurobiology*, 149, 87–136. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.014>.

- Sarazin, M., Chauviré, V., Gerardin, E., Colliot, O., Kinkingnéhun, S., de Souza, L. C., Hugonot-Diener, L., Garnero, L., Lehericy, S., Chupin, M., & Dubois, B. (2010). The amnestic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *22*(1), 285–294. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091150>.
- Satoh, A., Serita, T., Seto, M., Tomita, I., Satoh, H., Iwanaga, K., Takashima, H., & Tsujihata, M. (1999). Loss of 123I-MIBG uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *40*(3), 371–375.
- Savica, R., Beach, T. G., Hentz, J. G., Sabbagh, M. N., Serrano, G. E., Sue, L. I., Dugger, B. N., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Caviness, J. N., Mehta, S. H., Jacobson, S. A., Belden, C. M., Davis, K. J., Zamrini, E., Shprecher, D. R., & Adler, C. H. (2019). Lewy body pathology in Alzheimer's disease: A clinicopathological prospective study. *Acta Neurologica Scandinavica*, *139*(1), 76–81. <https://doi.org/10.1111/ane.13028>.
- Scheff, S. W., Price, D. A., Ansari, M. A., Roberts, K. N., Schmitt, F. A., Ikonovic, M. D., & Mufson, E. J. (2015). Synaptic change in the posterior cingulate gyrus in the progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *43*(3), 1073–1090. <https://doi.org/10.3233/JAD-141518>
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E. C., & Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic

value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(10), 967–972. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.10.967>.

Schneider, L. S. (2013). Alzheimer disease pharmacologic treatment and treatment research. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 19(2), 339-357.

Schuff, N., Woerner, N., Boreta, L., Kornfield, T., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Thompson, P. M., Jack, C. R., Jr, Weiner, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2009). MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain : a Journal of Neurology*, 132(Pt 4), 1067–1077. <https://doi.org/10.1093/brain/awp007>.

Scocco P., & Trabucchi M. (2007). *Counselling psicologico e psichiatrico nelle case di riposo. Vivere e lavorare nelle strutture per anziani*. Centro Scientifico Editore.

Sezgin, M., Bilgic, B., Tinaz, S., & Emre, M. (2019). Parkinson's Disease Dementia and Lewy Body Disease. *Seminars in Neurology*, 39(2), 274–282. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678579>.

Shea, C., MacKnight, C., & Rockwood, K. (1998). Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *International Psychogeriatrics*, 10(3), 229-238.

Shiwach R. (1994). Psychopathology in Huntington's disease patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(4), 241–246. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01587.x>.

- Sink, K. M., Holden, K. F., & Yaffe, K. (2005). Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*, *293*(5), 596–608. <https://doi.org/10.1001/jama.293.5.596>.
- Sink, K. M., Holden, K. F., & Yaffe, K. (2005). Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *Jama*, *293*(5), 596-608.
- Skowronek, C., Zange, L., & Lipp, A. (2019). Cardiac 123I-MIBG Scintigraphy in Neurodegenerative Parkinson Syndromes: Performance and Pitfalls in Clinical Practice. *Frontiers in Neurology*, *10*, 152. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00152>.
- Smallfield, S., & Heckenlaible, C. (2017). Effectiveness of occupational therapy interventions to enhance occupational performance for adults with Alzheimer's disease and related major neurocognitive disorders: a systematic review. *The American Journal of Occupational Therapy*, *71*(5), 7105180010p1-7105180010p9.
- Smith, G. S. (2013). Aging and neuroplasticity. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *15*(1), 3–5. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.1/gsmith>.
- Snowdon, D. A., & Nun Study (2003). Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Annals of Internal Medicine*, *139*(5 Pt 2), 450–454. https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_part_2-200309021-00014.
- Spano, M., Signorelli, M., Vitaliani, R., Aguglia, E., & Giometto, B. (2015). The possible involvement of mitochondrial dysfunctions in Lewy body dementia: a systematic

review. *Functional Neurology*, 30(3), 151–158.

<https://doi.org/10.11138/fneur/2015.30.3.151>.

Spector, A., Davies, S., Woods, B., & Orrell, M. (2000). Reality orientation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomized controlled trials. *The Gerontologist*, 40(2), 206-212.

Spillantini, M., Schmidt, M., Lee, VY. *et al.* α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* **388**, 839–840 (1997). <https://doi.org/10.1038/42166>.

Spinnler, H. (1987). Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *Ital J Neurol Sci*, 6, 21-120.

Stampanoni Bassi, M., Iezzi, E., Gilio, L., Centonze, D., & Buttari, F. (2019). Synaptic Plasticity Shapes Brain Connectivity: Implications for Network Topology. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(24), 6193. <https://doi.org/10.3390/ijms20246193>

Sturrock, A., & Leavitt, B. R. (2010). The clinical and genetic features of Huntington disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(4), 243–259. <https://doi.org/10.1177/0891988710383573>.

Surendranathan, A., & O'Brien, J. T. (2018). Clinical imaging in dementia with Lewy bodies. *Evidence-based Mental Health*, 21(2), 61–65. <https://doi.org/10.1136/eb-2017-102848>.

Tabak, R., Aquije, G., & Fisher, B. E. (2013). Aerobic exercise to improve executive function in Parkinson disease: a case series. *Journal of Neurologic Physical Therapy : JNPT*, 37(2), 58–64. <https://doi.org/10.1097/NPT.0b013e31829219bc>

- Tanzi R. E. (2012). The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(10), a006296. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006296>.
- Testad, I., Corbett, A., Aarsland, D., Lexow, K., Fossey, J., Woods, B., & Ballard, C. (2014). The value of personalized psychosocial interventions to address behavioral and psychological symptoms in people with dementia living in care home settings: A systematic review. *International Psychogeriatrics*, 26(7), 1083-1098. doi:10.1017/S1041610214000131
- Texidó, L., Martín-Satué, M., Alberdi, E., Solsona, C., & Matute, C. (2011). Amyloid β peptide oligomers directly activate NMDA receptors. *Cell calcium*, 49(3), 184-190.
- Thal, D. R., Beach, T. G., Zhanette, M., Heurling, K., Chakrabarty, A., Ismail, A., Smith, A. P., & Buckley, C. (2015). [(18)F]flutemetamol amyloid positron emission tomography in preclinical and symptomatic Alzheimer's disease: specific detection of advanced phases of amyloid- β pathology. *Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association*, 11(8), 975–985. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.018>.
- Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12), 1791–1800. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.12.1791>.
- Tisher, A., & Salardini, A. (2019). A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. *Seminars in Neurology*, 39(2), 167–178. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683408>.

- Tomaszewski Farias, S., Schmitter-Edgecombe, M., Weakley, A., Harvey, D., Denny, K. G., Barba, C., ... & Willis, S. (2018). Compensation strategies in older adults: association with cognition and everyday function. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, 33(3), 184-191.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A. M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., & Dubois, B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13(1), 38–46. <https://doi.org/10.1097/00002093-199903000-00006>.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A. M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., & Dubois, B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13(1), 38–46. <https://doi.org/10.1097/00002093-199903000-00006>.
- Truzzi, A., Valente, L., Ulstein, I., Engelhardt, E., Laks, J., & Engedal, K. (2012). Burnout in familial caregivers of patients with dementia. *Rev Bras Psiquiatr*, 34, 405-412.
- Tsuang, D., Leverenz, J. B., Lopez, O. L., Hamilton, R. L., Bennett, D. A., Schneider, J. A., Buchman, A. S., Larson, E. B., Crane, P. K., Kaye, J. A., Kramer, P., Woltjer, R., Trojanowski, J. Q., Weintraub, D., Chen-Plotkin, A. S., Irwin, D. J., Rick, J., Schellenberg, G. D., Watson, G. S., Kukull, W., ... Zabetian, C. P. (2013). APOE ε4 increases risk for dementia in pure synucleinopathies. *JAMA Neurology*, 70(2), 223–228. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.600>.
- van Hoof, J., Kort, H. S., van Waarde, H., & Blom, M. M. (2010). Environmental interventions and the design of homes for older adults with dementia: an

overview. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, 25(3), 202-232.

Van Marum, R. J. (2009). Update on the use of memantine in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 5, 237.

van Oostveen, W. M., & de Lange, E. (2021). Imaging Techniques in Alzheimer's Disease: A Review of Applications in Early Diagnosis and Longitudinal Monitoring. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 2110. <https://doi.org/10.3390/ijms22042110>.

Vieira, R. T., Caixeta, L., Machado, S., Silva, A. C., Nardi, A. E., Arias-Carrión, O., & Carta, M. G. (2013). Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health : CP & EMH*, 9, 88–95. <https://doi.org/10.2174/1745017901309010088>.

Vik-Mo, A. O., Giil, L. M., Borda, M. G., Ballard, C., & Aarsland, D. (2020). The individual course of neuropsychiatric symptoms in people with Alzheimer's and Lewy body dementia: 12-year longitudinal cohort study. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, 216(1), 43–48. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.195>.

Villemagne, V. L., Pike, K. E., Chételat, G., Ellis, K. A., Mulligan, R. S., Bourgeat, P., Ackermann, U., Jones, G., Szoëke, C., Salvado, O., Martins, R., O'Keefe, G., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Ames, D., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2011). Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 69(1), 181–192. <https://doi.org/10.1002/ana.22248>.

- Walker, Z., Allen, R. L., Shergill, S., & Katona, C. L. (1997). Neuropsychological performance in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *The British journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, *170*, 156–158. <https://doi.org/10.1192/bjp.170.2.156>.
- Wall, M., & Duffy, A. (2010). The effects of music therapy for older people with dementia. *British Journal of Nursing*, *19*(2), 108-113.
- Wang, R., & Reddy, P. H. (2017). Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *57*(4), 1041–1048. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>.
- Watson, R., Blamire, A. M., & O'Brien, J. T. (2009). Magnetic resonance imaging in lewy body dementias. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *28*(6), 493–506. <https://doi.org/10.1159/000264614>.
- Whitehouse P. J. (1986). The concept of subcortical and cortical dementia: another look. *Annals of Neurology*, *19*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1002/ana.410190102>.
- Whitwell, J. L., Jack, C. R., Jr, Przybelski, S. A., Parisi, J. E., Senjem, M. L., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Dickson, D. W., & Josephs, K. A. (2011). Temporoparietal atrophy: a marker of AD pathology independent of clinical diagnosis. *Neurobiology of Aging*, *32*(9), 1531–1541. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.012>.
- Williams, A. K. (2005). Motivation and dementia. *Topics in Geriatric Rehabilitation*, *21*(2), 123-126.
- Wimo, A., Jönsson, L., Bond, J., Prince, M., Winblad, B., & Alzheimer Disease International (2013). The worldwide economic impact of dementia

2010. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 1–11.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.006>.

Woodruff, B. K., Graff-Radford, N. R., Ferman, T. J., Dickson, D. W., DeLucia, M. W., Crook, J. E., Arvanitakis, Z., Brassler, S., Waters, C., Barker, W., & Duara, R. (2006). Family history of dementia is a risk factor for Lewy body disease. *Neurology*, 66(12), 1949–1950. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219812.20616.b3>.

Woods, B., Thorgrimsen, L., Spector, A., Royan, L., & Orrell, M. (2006). Improved quality of life and cognitive stimulation therapy in dementia. *Aging and Mental Health*, 10(3), 219-226.

Xu, W., Marseglia, A., Ferrari, C., & Wang, H. (2013). Alzheimer's Disease: A Clinical Perspective. In U. Kishore (Eds), *Neurodegenerative Diseases*, IntechOpen Editore.

Yamada, M., Komatsu, J., Nakamura, K., Sakai, K., Samuraki-Yokohama, M., Nakajima, K., & Yoshita, M. (2020). Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies: Updates and Future Directions. *Journal of Movement Disorders*, 13(1), 1–10. <https://doi.org/10.14802/jmd.19052>.

Yoshimura, M. (1983). Cortical changes in the parkinsonian brain: a contribution to the delineation of "diffuse Lewy body disease". *Journal of Neurology*, 229(1), 17–32. <https://doi.org/10.1007/BF00313493>

Yoshita, M., Taki, J., & Yamada, M. (2001). A clinical role for [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and

dementia with Lewy bodies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 71(5), 583–588. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.5.583>.

Yue, W., Ji, Y. (2015). A 100-year history of dementia with Lewy bodies. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*. 15(7), 514-517. doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.07.003.

Zabihi, S., Whitfield, T., & Walker, Z. (2021). SPECT/PET Findings in Dementia with Lewy Bodies. In: Dierckx R.A.J.O., Otte, A., de Vries, E. F. J., van Waarde, A., Leenders, K.L. (eds) *PET and SPECT in Neurology* (pp. 515-561). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-53168-3_17.

Zaccai, J., McCracken, C., Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies, *Age and Ageing*, 34(6), 561–566. <https://doi.org/10.1093/ageing/afi190>

Zarit, S. H., & Zarit, J. M. (1982). Families under stress: Interventions for caregivers of senile dementia patients. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice*, 19(4), 461.