



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA IN

PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

**TEST NEUROPSICOLOGICI PER LA VALUTAZIONE DELLA FASE
PRODROMICA DELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa ANNALENA VENNERI

Correlatore

Chiar.ma Dott.ssa FABRIZIA D'ANTONIO

Laureando:

FRANCESCO MORI

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
2. DEMENZA A CORPI DI LEWY	2
2.1. CORPI DI LEWY E PATOGENESI	3
2.2. SINTOMATOLOGIA	6
2.2.1 RBD: REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER	8
2.2.2. ALLUCINAZIONI.....	9
2.2.3. PARKINSONISMO.....	11
2.2.4. FLUTTUAZIONI DELLE FUNZIONI COGNITIVE.....	12
2.3. DIAGNOSI DI DEMENZA A CORPI DI LEWY	13
3. FASE PRODROMICA DELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY	17
3.1. DEFINIZIONE	17
3.1.1. DELIRIUM COME ESORDIO DI DLB.....	18
3.1.2. DLB AD INSORGENZA PSICHIATRICA	20
3.1.3. MCI NON AMNESTICO	21
3.2. DIAGNOSI.....	23
3.3. ESAMI STRUMENTALI	25
3.3.1. SCINTIGRAFIA MIOCARDICA.....	25
3.3.2. DAT-SCAN	26
3.3.3. POLISONNOGRAFIA	27
3.3.4. ALTRI POTENZIALI BIOMARCATORI	30

3.3.4.1. EEG	31
3.3.4.2. MRI	32
3.3.4.3. FDG-PET	33
4. LA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA	34
4.1. OBIETTIVI	34
4.2. METODI	35
4.2.1. DATABASE E STRINGHE DI RICERCA	35
4.2.2. CRITERI DI SELEZIONE	36
4.2.3. PROCESSO DI SELEZIONE	38
5. RISULTATI	40
5.1. FUNZIONI ESECUTIVE	58
5.1.1. FRONTAL ASSESSMENT BATTERY (FAB)	59
5.1.2. CATEGORY VERBAL FLUENCY	59
5.1.3. LETTER VERBAL FLUENCY	60
5.2. FUNZIONI ATTENTIVO ESECUTIVE	60
5.2.1. TRAIL MAKING TEST B (TMT-B)	61
5.2.2. TEST DI STROOP	61
5.2.3. DIGIT SYMBOL SUBSTITUTION TEST (DSST)	62
5.3. ATTENZIONE	62
5.3.1. TRAIL MAKING TEST A (TMT-A)	63
5.3.2. AX-CONTINUOUS PERFORMANCE TASK (AX-CPT)	63

5.3.3. DIGIT/LETTER CANCELLATION TEST	64
5.3.4. SIMPLE REACTION TASK	64
5.3.5 CHOICE REACTION TASK.....	65
5.3.6. DIGIT VIGILANCE TASK.....	65
5.4. MEMORIA DI LAVORO	65
5.4.1. DIGIT SPAN BACKWARD	66
5.4.2. CORSI SPAN BACKWARD	66
5.4.3. LETTER NUMBER SEQUENCING.....	67
5.5. MEMORIA.....	67
5.5.1. MEMORIA A BREVE TERMINE.....	68
5.5.1.1. DIGIT SPAN FORWARD	68
5.5.1.2. CORSI SPAN FORWARD	68
5.5.2. MEMORIA A LUNGO TERMINE	69
5.5.2.1. TEST DELLE 15 PAROLE DI REY.....	69
5.5.2.2. SEOUL VERBAL LEARNING TEST.....	70
5.5.2.3. MEMORIA DI PROSA.....	71
5.5.2.4. FIGURA COMPLESSA DI REY (RICHIAMO IMMEDIATO E DIFFERITO)	71
5.5.2.5. FIGURA DI TAYLOR (RICHIAMO IMMEDIATO E DIFFERITO).....	72
5.5.2.6. WECHSLER MEMORY SCALE REVISED: LOGICAL MEMORY	72
5.5.2.7. HOPKINS VERBAL LEARNING TASK	73
5.5.2.8. CERAD WORD LIST	73

5.5.2.9. FREE AND CUED SELECTIVE REMINDING TEST (FC-SRT).....	73
5.5.2.10. DMS-48.....	74
5.5.2.11. VISUAL ASSOCIATION TEST.....	74
5.6. LINGUAGGIO.....	74
5.6.1. COMPRENSIONE.....	75
5.6.1.1. SYNTACTIC COMPREHENSION (GREMOTs).....	75
5.6.2. PRODUZIONE.....	75
5.6.2.1. BOSTON NAMING TEST.....	75
5.6.2.2. GRADED NAMING TEST.....	76
5.6.2.3. ORAL DENOMINATION TEST (DO80).....	76
5.6.2.4. MULTILINGUAL NAMING TEST.....	76
5.7. ABILITA' VISUO PERCETTIVE.....	76
5.7.1. VOSP (PROVE VISUO PERCETTIVE).....	77
5.7.2. TEST DELLE PAREIDOLIE.....	77
5.8. ABILITA' VISUO SPAZIALI.....	78
5.8.1. VOSP (PROVE VISUO SPAZIALI).....	78
5.8.2. JUDGMENT OF LINE ORIENTATION TEST.....	79
5.8.3. LINE ANGLE DISCRIMINATION TEST.....	79
5.9. ABILITA' VISUO COSTRUTTIVE.....	79
5.9.1. FIGURA COMPLESSA DI REY (COPIA).....	80
5.9.2. FIGURA DI TAYLOR (COPIA).....	80

5.9.3. CLOCK DRAWING TEST	80
5.9.4. MMSE: COPIA INTERSEZIONE DEI PENTAGONI	81
5.9.5 WECHSLER ADULT INTELLIGENCE SCALE (WAIS) III: BLOCK DESIGN TEST	81
5.10. PERCEZIONE DEL TEMPO.....	82
5.11. TEST DI SCREENING PER LA VALUTAZIONE DEL FUNZIONAMENTO COGNITIVO GLOBALE	82
5.11.1. MMSE	82
5.11.2. ACE-R.....	83
5.11.3. ROTTERDAM CAMBRIDGE COGNITION EXAMINATION (CAMCOG-R)	83
5.11.4. MoCA.....	83
5.11.5. COGNITIVE ABILITY SCREENING INSTRUMENT (CASI)	83
6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	87
BIBLIOGRAFIA.....	92

1.INTRODUZIONE

Il presente lavoro è una revisione sistematica volta a valutare i test neuropsicologici maggiormente utilizzati nella pratica clinica e la loro utilità diagnostica rispetto alla fase prodromica di demenza a corpi di Lewy. L'analisi dei risultati è preceduta da un'ampia introduzione nella quale si esplicitano le conoscenze ad oggi note nel campo sia in termini clinici che diagnostici. Nel capitolo 2 vengono approfonditi i sintomi chiave della demenza a corpi di Lewy secondo le teorie più recenti presentate da McKeith (McKeith et al, 2017). Vengono inoltre trattati i principali metodi strumentali e tecniche di neuroimaging utilizzate nelle cliniche internazionali. Analogamente, nel capitolo successivo sono state trattate le medesime tematiche in riferimento alla fase prodromica della malattia, anche in questo caso basandosi sui criteri proposti da McKeith (McKeith, 2020). Sulla base dei dati raccolti, in fase conclusiva si propone una possibile batteria di test neuropsicologici che possa garantire l'individuazione precoce della malattia, considerando i domini cognitivi maggiormente compromessi. È importante sottolineare che la ricerca nel campo è ancora in fasi premature ed è in continuo aggiornamento ma, se venissero confermate le teorie attualmente considerate valide, diverrebbe possibile la stesura di una batteria di test standardizzata accurata e specifica per la patologia nelle fasi prodromiche.

2. DEMENZA A CORPI DI LEWY

La demenza a corpi di Lewy (Dementia with Lewy Bodies, DLB) è una forma di demenza neurodegenerativa, seconda per frequenza dopo la demenza da malattia di Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD) (McKeith, 2004). È parte di una più ampia classe di patologie denominata malattia a corpi di Lewy, accomunate da un simile meccanismo patogenetico, di cui fanno parte anche Parkinson disease dementia (PDD) e Parkinson disease (PD), caratterizzate da deterioramento cognitivo, disturbi del movimento e disturbi neuropsichiatrici (Gomperts SN, 2016).

Si parla di malattia a corpi di Lewy poiché la demenza è solo la fase finale dello spettro mentre nelle fasi iniziali, come per l'AD, si definisce condizione di declino cognitivo lieve (MCI), in cui la compromissione cognitiva non compromette l'autonomia del soggetto (Petersen et al, 1997). Nella fase MCI, la malattia a corpi di Lewy colpisce il dominio attentivo, esecutivo e visuo-spaziale, lasciando intatta la memoria (McKeith et al, 2020).

Le demenze a corpi di Lewy colpiscono la popolazione di età mediamente superiore ai 65 anni (Outeiro et al, 2019) e spesso non vengono correttamente diagnosticate nè, di conseguenza, trattate.

La ricerca verso criteri diagnostici più sofisticati, precisi e precoci è in continua evoluzione. Tecniche di neuroimaging e l'utilizzo di biomarcatori per ora contribuiscono poco alla causa nelle fasi più avanzate della malattia ma ancora meno nelle fasi prodromiche, quelle, cioè, che precedono l'insorgenza della demenza ma che possiedono una sintomatologia predittiva della patologia; l'analisi *post mortem* è ad oggi l'unico indicatore di diagnosi certo anche se negli ultimi anni si stanno cercando corrispondenze tra la presenza di corpi di Lewy (in particolare di α -sinucleina, una proteina) a livello del sistema nervoso centrale e la presenza di questa

proteina nei fluidi biologici (saliva, sangue, liquido cerebro-spinale) o nei tessuti periferici (Ganguly et al, 2021).

PDD, DLB e PD condividono la medesima neuropatogenesi, differenziandosi per la regione cerebrale interessata dall'accumulo di corpi di Lewy (Lewy Bodies, LB) e, seppur si conoscano i cambiamenti anatomici e fisiologici che si verificano nel sistema nervoso, le cause primarie di accumulo di questi corpi rimane ancora un quesito per la ricerca futura (Walker et al, 2015).

L'impiego congiunto di valutazione neuropsicologica, neurologica e tecniche strumentali sta compiendo progressi negli ultimi anni, mirando ad un perfezionamento della diagnosi di queste patologie, al fine di migliorare le condizioni di vita dei pazienti e dei loro familiari.

2.1. CORPI DI LEWY E PATOGENESI

La demenza a corpi di Lewy è caratterizzata da accumulo significativo di corpi di Lewy e conseguente perdita di neuroni nei nuclei del tronco encefalico, in particolar modo nella substantia nigra, nelle strutture paralimbiche, in quelle neocorticali, nel locus coeruleus e nel nervo olfattivo. La degenerazione delle connessioni colinergiche del tronco encefalico e del prosencefalo porta, inoltre, ad una forte deplezione di neurotrasmettitori colinergici a livello corticale. I corpi di Lewy, che prendono il nome da Friedrich Lewy (ricercatore che per primo li descrisse studiando pazienti con morbo di Parkinson), sono agglomerati proteici la cui presenza nelle cellule neuronali ne impedisce il corretto funzionamento ed è condivisa da vari tipi di demenza quali alcune forme di AD, demenza da Parkinson (PDD) e DLB (Clifford W Shults et al, 2006); sono principalmente formati da alfasinucleina (α -SIN), una proteina presinaptica, presente in larga parte nel cervello umano, formata da 140 amminoacidi e codificata da un

gene sul cromosoma 4 composto da 7 esoni (di cui solo 5 codificanti), ma anche da ubiquitina, α -cristallina e proteina tau. Altre aree coinvolte dall'accumulo dei corpi, in particolar modo di neuriti di Lewy (Lewy Neurites, LN) (neuriti anomali contenenti materiale granulare e filamenti di α -sinucleina, probabilmente precursori dei LB), sono le regioni ippocampali CA2 e CA3, il nucleo dorsale del vago, il nucleo basale di Meynert e la corteccia transentorinale. Il danno dovuto ai neuriti in queste aree porta probabilmente ad alterazioni e sintomi neuropsichiatrici (McKeith, 2002). Oltre ai LB, la DLB presenta anche placche amiloidi extracellulari diffuse mentre i grovigli neurofibrillari formati da Tau e pTau sono rari (Weiner, 1999).

Il perché si formino questi aggregati proteici è ancora motivo di dibattito ma si è ipotizzato nei primi anni 2000 (Gomez-Tortosa et al, 2000) che la regione d'origine delle formazioni sia la substantia nigra (SN), ricca di α -SIN, dove questa proteina si legherebbe in particolari casi con ubiquitina formando i corpi pallidi (pale bodies) che, condensandosi attorno ad un "halo", formano i cosiddetti corpi di Lewy. La loro formazione avviene direttamente nel citoplasma delle cellule neuronali e Roy e Wolman ne hanno riconosciuti due tipologie differenti (Roy e Wolman et al, 1969):

- I più comuni formati internamente da granuli mentre esternamente da fibrille composte principalmente da α -SIN (Arima et al, 1998)
- I secondi formati interamente da materiale fibrillare circolare o ovale (Braak et al., 2003).

Alcune delle funzioni della α -SIN sono la regolazione della sintesi e immagazzinamento di dopamina (DA), attività che potrebbe contribuire alla protezione dei neuroni dopaminergici dall'ossidazione e l'interazione che questa proteina ha con i mitocondri (organelli che

sembrano avere un importante ruolo nella formazione di LB) delle cellule neuronali coinvolte soprattutto nei processi dopaminergici (Barba L et al, 2022).

Inclusioni di α -SIN in aree specifiche del cervello portano a sviluppo di alterazioni patologiche (Parkkinen et al 2005, Jellinger et al, 2003) dovute alla perdita neuronale conseguente all'accumulo dei LB, che, probabilmente, determina l'inibizione dei meccanismi di eliminazione di proteine aberranti.

Per quanto riguarda la localizzazione di questi corpi, Braak (Braak et al, 2003) ha studiato la progressione neuropatologica nella malattia a corpi di Lewy suddividendolo in 6 fasi:

1. Prende inizio nel midollo allungato, in cui si osservano LB e LN con relative lesioni del nono e decimo nucleo motorio dorsale e nelle cellule di proiezione della formazione reticolare intermedia.
2. La malattia colpisce il nucleo caudato del raphe, il nucleo reticolare gigantocellulare e il locus coeruleus e sub-coeruleus.
3. Vengono coinvolte aree mesencefaliche, tra cui la pars compacta della substantia nigra. In particolare, si ha il coinvolgimento di un tipo di neuroni contenenti neuromelanina della SN e delle proiezioni lipofusciniche dei neuroni del nucleo magnocellulare del prosencefalo basale; in questa fase non vengono ancora riscontrati depigmentazione della SN né coinvolgimento della mesocorteccia temporale antero-mediale (corteccia transentorinale ed entorinale) o della neocorteccia.
4. Si assiste ad una massiccia perdita di neuroni dopaminergici (DA) contenenti neuromelanina della SN e di altri nuclei mesencefalici (es. pars compacta, nucleo parabrachiale pigmentato). L'evoluzione della malattia coinvolge anche il nucleo magnocellulare del prosencefalo basale e quello ipotalamico tubero-mamillare; in

questa fase i nuclei olfattivi sono colpiti gravemente. Vengono evidenziate lievi lesioni nella mesocorteccia antero-mediale.

5. Avviene un'ingente perdita di neuroni mielinizzati ed è in questa fase che viene colpita anche la neocorteccia; vengono infatti colpite le aree di associazione sensoriale, le aree agranulari e granulari dell'insula, la corteccia del cingolo anteriore e le aree prefrontali. I LB colpiscono un alto numero di neuroni piramidali soprattutto negli strati intragranulari della neocorteccia.
6. Da questo momento in poi l'espansione della malattia raggiunge la quasi totalità della corteccia, preservando solo parzialmente le aree premotorie, motorie, di associazione sensoriale di primo ordine e sensoriali primarie.

A seconda delle aree coinvolte dall'accumulo dei LB, si determinano tre principali varianti cliniche della malattia a corpi di Lewy:

- Con accumulo prevalente di LB nel tronco dell'encefalo senza interessamento di regioni neocorticali.
- Con accumulo prevalente di LB nel sistema limbico (corteccia entorinale, cingolo e amigdala).
- Con accumulo di LB nelle regioni neocorticali.

2.2. SINTOMATOLOGIA

La DLB determina numerose modificazioni funzionali nel soggetto affetto; sono stati individuati i sintomi più comuni che ne permettono una corretta identificazione nelle fasi finali dello spettro. Essendo una forma di demenza, il principale aspetto è il deterioramento

cognitivo tale da determinare la perdita dell'autonomia del soggetto. Il disturbo cognitivo coinvolge principalmente i domini attentivo, esecutivo e visuo-percettivo. Sono stati individuati quattro sintomi "core" (Outerio, 2019) (McKeith, 2017):

- Fluttuazioni delle performance cognitive e attentive e del livello di consapevolezza della realtà.
- Disturbo comportamentale del sonno REM (RBD)
- Allucinazioni visive
- Alterazioni motorie tipiche del parkinsonismo (bradicinesia, rigidità, tremore a riposo)

A questi si possono associare sintomi frequenti con alta comorbilità quali:

- ipersensibilità ad agenti antipsicotici
- instabilità posturale
- cadute ripetute
- sincope o episodi transitori di mancata responsività
- gravi disfunzioni autonome (costipazione, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria)
- ipersonnia
- iposmia
- allucinazioni in altre modalità sensoriali
- deliri
- disturbi dell'umore (ansia, depressione, apatia)

Inoltre, col progredire della malattia può essere colpita anche la memoria nonostante non sia un tratto tipico (Duignan et al., 2021).

2.2.1 RBD: REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER

Il disturbo del sonno REM (RBD) è un sintomo tipico della demenza a corpi di Lewy, caratterizzandone in particolar modo la fase prodromica (Berg et al, 2015). È caratterizzato da anormale attività onirica durante la fase REM accompagnata da perdita di atonia muscolare (McKeith, 2020), movimenti insoliti durante il sonno e frequenti risvegli; è una parasonnia in cui viene a perdersi la tipica paralisi da sonno REM e il soggetto si muove fisicamente durante i sogni (Schenck et al, 2013) (Hogl et al, 2018). Il disturbo viene generalmente riferito da un compagno di letto del paziente e rilevato con l'utilizzo della polisonnografia (PSG). È un disturbo altamente correlato con α -sinucleinopatie (PD, PDD, DLB e MSA) (Wing et al, 2012) e l'1% della popolazione oltre i 60 anni ne è affetta (questo potrebbe significare che questa porzione di popolazione oltre i 60 anni presenta un'iniziale forma di patologia neurodegenerativa) (Kank et al, 2013). A livello neuroanatomico, il disturbo è probabilmente dovuto all'accumulo neuropatologico di corpi di Lewy nell'area pontina e midollare, aree fondamentali per il controllo dei processi che regolano l'atonia nella fase REM del sonno (Valencia Garcia et al, 2018). Il RBD può insorgere molti anni prima che si manifesti la Demenza, configurando un RBD idiopatico. Pertanto, questa condizione potrebbe rappresentare un target per la ricerca futura, dal momento che il disturbo è un ottimo predittore di neurodegenerazione α -sinucleinica e la cura e il trattamento del disturbo in fasi precoci potrebbero arrestare la progressione neuropatologica quando saranno disponibili farmaci specifici.

2.2.2. ALLUCINAZIONI

Le allucinazioni sono descritte come esperienze sensoriali involontarie percepite come derivanti dall'ambiente esterno ma in assenza di stimoli sensoriali (Epstein et al., 2002).

Pur essendo state studiate dal punto di vista neuropatologico, neuropsicologico e mediante neuroimaging, i meccanismi che stanno alla base della loro fenomenologia eterogenea rimangono ancora ampiamente sconosciuti.

Le allucinazioni sono uno dei sintomi caratteristici della DLB e possono rappresentare un sintomo della fase prodromica; si presentano principalmente in modalità visiva ma possono presentarsi anche in modalità acustica. Il fenomeno può manifestarsi in forma complessa o minore, ed è probabilmente il risultato di disfunzioni di aree e circuiti cerebrali differenti. Spesso, le allucinazioni compaiono nella DLB in cui i LB sono principalmente localizzati nelle regioni inferiori e mesiali del lobo temporale (Dickson et al., 2009; Onofrj et al., 2013). Si è, inoltre, ipotizzato che l'ipometabolismo della corteccia visiva primaria (V1) tipico della DLB e il metabolismo relativamente preservato della corteccia associativa temporo-parietale di destra, potrebbero essere associati alla comparsa di allucinazioni visive (Imamura Toru et al, 1999). Altre ipotesi propongono che le allucinazioni siano il risultato di disfunzioni nelle aree associative occipito-temporali, regioni in cui la demenza determina atrofia e ipometabolismo (Pezzoli e Venneri, 2021). Dal punto di vista neuropsicologico è stato mostrato che le allucinazioni visive nei DLB sono associate a deficit visuo-costruttivi, visuo-percettivi e visuo-spaziali (Pezzoli et al, 2021; Hamilton et al, 2012).

Uno studio recente (D'Antonio et al, 2022) ha indagato le allucinazioni in base alla fenomenologia: ha evidenziato che le allucinazioni complesse sono associate a disturbi visuo-percettivi, dell'attenzione e del ragionamento visivo astratto mentre non sono state rilevate

alterazioni cognitive associate ai fenomeni minori. Nello stesso studio le analisi di neuroimmagini funzionali hanno mostrato che la gravità delle allucinazioni minori è associata a una riduzione della connettività funzionale tra le aree visive precoci, la via visiva ventrale e il tronco encefalico. La durata delle allucinazioni complesse risulta associata ad alterazioni della connettività funzionale tra la via visiva ventrale e il salience network (SN), mentre la loro frequenza correla in maniera negativa con la connettività funzionale tra il SN e il default mode network (DMN). I risultati di questo studio supportano un modello che ipotizza che la fenomenologia delle allucinazioni possa rispecchiare la progressione neuropatologica di Braak nella Malattia a corpi di Lewy (ffytche et al., 2017).

Sono stati proposti diversi possibili meccanismi che determinano la comparsa di allucinazioni visive. Tra questi modelli, il “perception and attention deficit” (PAD), ipotizza che le allucinazioni visive ricorrenti (Collerton et al, 2005) siano causate dalla concomitanza di deficit visuo-percettivi e visuo-attentivi. Un altro modello ipotizzato da Shine (Shine, 2011), propone che la comparsa delle allucinazioni sia dovuta ad un’alterazione dell’attività dei network attentivi. In particolare, il network attentivo dorsale DAN (dorsal attention network) non viene correttamente reclutato con prevalenza dell’attività del network attentivo ventrale e l’intrusione di contenuti dal default mode network.

Vi sono pochi strumenti utilizzati nella pratica clinica per valutare nel dettaglio le allucinazioni visive. Tra questi, la NEVHI (North-East Visual Hallucinations Interview) (Mosimann et al, 2008), è un’intervista semi strutturata che analizza molti dettagli della complessità fenomenologica delle VH.

2.2.3. PARKINSONISMO

Per parkinsonismo si intende una sindrome motoria clinica che si manifesta con rigidità, tremori, bradicinesia (rallentamento dei movimenti volontari) e instabilità posturale, tratti che si presentano con diverse entità in base alla gravità della sindrome. È caratteristica del PD ma può presentarsi anche in forma atipica (parkinsonismi atipici) in altre condizioni neurodegenerative, tra cui DLB, degenerazione corticobasale (CBD), atrofia multisistemica (MSA) e paralisi progressiva sopranucleare (PSP). Queste condizioni si differenziano nella sintomatologia per via delle diverse aree colpite dall'anormale accumulo delle proteine α -sinucleina (DLB, MSA) o tau (PSP, CBD) (Levin J et al, 2016).

I parkinsonismi che colpiscono i pazienti DLB sono spontanei per l'85% dei soggetti, non sono dovuti a farmaci anti-dopaminergici o ad infarti cerebrali (McKeith et al, 2017). Nei pazienti affetti da PD, la bradicinesia si presenta in combinazione con tremore a riposo, rigidità o entrambe le condizioni (Postuma et al, 2015) mentre nella maggior parte dei DLB è sufficiente una delle tre manifestazioni per definire la presenza di parkinsonismo. Per valutare questi sintomi, oltre alla visita neurologica, spesso si utilizza una sottoscala della "Unified Parkinson's disease rating scale" (UPDRS) composta da item riferiti ai possibili sintomi di parkinsonismo atipico: tremore a riposo, tremore intenzionale, bradicinesia corporea, riduzione delle espressioni facciali (ipomimia) e rigidità (Ballard et al, 1997).

Importanti fattori da tenere in considerazione durante la diagnosi sono la differenza dei tempi di comparsa tra sintomi motori e cognitivi, le possibili patologie confondenti al parkinsonismo e il trattamento farmacologico di questo. Nella DLB i sintomi cognitivi precedono o compaiono in concomitanza con quelli motori (McKeith et al, 2005), a differenza del PD in cui i sintomi cognitivi si presentano solo nella fase di demenza PDD e seguono almeno di un anno la

comparsa di quelli motori (Emre et al, 2007). Inoltre, se il paziente soffre di disturbi motori ad alta comorbilità, tenendo in considerazione l'età dei soggetti affetti da queste patologie, è utile un esame strumentale mirato all'imaging dei trasportatori della dopamina (DAT-scan) (McKeith et al, 2017). Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, è stato dimostrato che trattamenti con levodopa (terapia dopaminergica funzionale per i pazienti PD) su pazienti DLB giovino in maniera ridotta ai sintomi motori (Boeve et al, 2016) ed espongono il paziente ad un elevato rischio di psicosi (Galasko et al, 2017), (Jellinger KA, 2017).

2.2.4. FLUTTUAZIONI DELLE FUNZIONI COGNITIVE

I pazienti DLB soffrono di alterazioni dello stato di coscienza e vigilanza per cui presentano episodi confusionali con alterazione dell'attenzione, della cognizione e dello stato di allerta; queste alterazioni sono dette fluttuazioni e possono durare secondi, ore o giorni (Cummings, 2004). Durante queste fluttuazioni i soggetti manifestano:

- arousal ridotto
- deficit attentivi
- difficoltà nell'eloquio (discorsi incoerenti e confabulazioni)
- Comportamento altalenante e incoerente
- Stati di fissazione eccessiva
- Estraneità
- Sonnolenza

Per valutare l'entità e la presenza delle fluttuazioni nella pratica clinica, sono state articolate tre scale di misura ("Clinician Assessment of Fluctuation", "the One Day Fluctuation

Assessment Scale” e “Mayo Fluctuations Composite Scale”) (Ballard, O’Brien, McKeith, 2018; Ferman TJ et al, 2004) che ne valutano la frequenza, la durata, la tipologia e quantificano i sintomi elencati precedentemente; vengono proposte all’accompagnatore del paziente DLB, così da ottenere chiare informazioni a riguardo.

2.3. DIAGNOSI DI DEMENZA A CORPI DI LEWY

La demenza è definita come uno stato progressivo di decadimento cognitivo che interferisce con le funzioni sociali e occupazionali o con le normali attività di vita quotidiana dell’individuo; questo è l’assunto da tenere in considerazione nell’organizzazione della diagnosi di DLB.

Per la diagnosi di probabile o possibile DLB i criteri clinici, spiegati in seguito, prevedono l’identificazione dei sintomi cardine (fluttuazioni, allucinazioni visive, parkinsonismi, RBD) con il dovuto supporto proveniente dai numerosi sintomi, elencati in precedenza, che possono presentarsi in concomitanza ad essi ma che, da soli, non permettono di formulare una diagnosi. Questi sono da tenere particolarmente in considerazione nel momento in cui ricorrono in un soggetto affetto da demenza o quando se ne presentano diversi in combinazione.

È inoltre di fondamentale importanza ai fini della diagnosi clinica una valutazione neuropsicologica che approfondisca le capacità del soggetto nei diversi domini potenzialmente deficitari. È consigliato sottoporre il paziente a test che indaghino l’attenzione, le funzioni esecutive e quelle visuo percettive (Hamilton et al, 2012), mirando a test che esaminino la velocità di elaborazione degli stimoli e i processi attentivi. Altri test possono valutare le difficoltà visuo-spaziali e visuo-percettive tipiche della DLB tra cui il

disegno dell'intersezione dei pentagoni del MMSE (Mini Mental State Examination) (Folstein et al, 1975), la copia della figura complessa di Rey (Osterrieth, 1944), la VOSP (Visual Object and Perception Battery) (Rapport et al, 1998) e la BORB (Birmingham Object Recognition Battery) (Humphreys et al, 1993).

La completezza della diagnosi è data da esami strumentali che verificano e accertano i sintomi cardine spiegati, definiti come biomarcatori indicativi; questi biomarcatori sono:

- Il ridotto assorbimento del trasportatore della dopamina nei gangli della base, dimostrato attraverso SPECT. È particolarmente utile in casi in cui l'unico sintomo cardine presente è il parkinsonismo
- Il ridotto funzionamento simpatico miocardico, dimostrato attraverso scintigrafia miocardica
- Conferma del disturbo del sonno REM senza atonia, attraverso polisonnografia

Altri biomarcatori proposti come supporto alla diagnosi sono:

- La relativa preservazione delle strutture del lobo temporale mediale, evidenziato dalla risonanza magnetica
- Ridotto assorbimento generalizzato, ridotta attività occipitale e il "segno dell'isola del cingolo" posteriore, evidenziati attraverso PET-FDG

I sintomi e i biomarcatori utilizzati per la diagnosi di DLB sono raccolti nella tabella 1.

Tabella 1. Sintomi e biomarcatori per diagnosi di DLB (adattata da McKeith et al., 2017)

SINTOMO ESSENZIALE	<ul style="list-style-type: none"> • demenza
SINTOMI CLINICI CARDINE	<ul style="list-style-type: none"> • Fluttuazioni cognitive • Allucinazioni visive • Disturbo del sonno REM • Uno o più tratti di parkinsonismo: bradicinesia, tremore a riposo o rigidità.
SINTOMI CLINICI DI SUPPORTO	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilità acuta ad antipsicotici; • instabilità posturale; • cadute ripetute; • sincopi o altri episodi transitori di non responsività; • deficit autonomico grave tra cui costipazione, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria; • ipersonnia; • iposmia; • allucinazioni in altre modalità; • delusioni sistematizzate;
BIOMARCATORI INDICATIVI	<ul style="list-style-type: none"> • PET/SPECT: ridotto riassorbimento del DAT • Scintigrafia miocardica alterata • Conferma di RBD tramite polisonnografia
BIOMARCATORI DI SUPPORTO	<ul style="list-style-type: none"> • Strutture del lobo temporale mediale preservate • PET/SPECT: ridotta attività occipitale • FDG-PET: segno del cingolato a isola • EEG alterata

La diagnosi si distingue tra probabile e possibile DLB. È probabile se:

- Sono presenti due o più sintomi cardine, con o senza la presenza di un biomarcatore indicativo
- È presente solo un sintomo cardine ma con uno o più biomarcatori indicativi
- Non può essere diagnosticata basandosi solo sui biomarcatori

Si definisce possibile quando:

- È presente solo un sintomo cardine senza evidenza dai biomarcatori indicativi
- Non sono presenti sintomi cardine ma si accerta positività ad uno o più biomarcatori indicativi

3. FASE PRODROMICA DELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY

3.1. DEFINIZIONE

La fase prodromica di DLB (MCI-LB) si riferisce ad un periodo di patogenesi pre-demenza, intermedio tra funzionamento cognitivo normale e demenza stessa, con segnali e sintomi che indicano lo sviluppo imminente della patologia ma che non inficiano l'autonomia del soggetto; comprende non solo deficit cognitivi ma anche caratteristiche cliniche quali sintomi motori, disturbi del sonno, disfunzioni autonome e disturbi neuropsichiatrici (Ferman et al, 2013). Questi sintomi possono insorgere fino a 15 anni prima della demenza effettiva, per questo motivo la differenziazione dei casi tra diagnosi di DLB da quella di PD, AD e atrofia sistemica multipla (MSA) risulta particolarmente complicata (McKeith et al, 2020). L'identificazione della patologia in fase precoce è importante sia da un punto di vista terapeutico che da quello farmacologico ma anche per impegnare il paziente e la famiglia in attività non farmacologiche (attività sociali e relazionali, esercizio fisico e cognitivo, etc.) il prima possibile.

Negli ultimi anni (McKeith et al, 2020) sono state studiate e strutturate le linee guida per l'identificazione della patologia anche nella fase prodromica e hanno identificato tre possibili fenotipi:

- Delirium come esordio di DLB
- DLB ad insorgenza psichiatrica
- MCI non amnestico

È importante sottolineare che queste sono le sindromi prototipiche della DLB prodromica ma la comparsa, in questa fase, di altri sintomi caratteristici della demenza da LB non è da escludere (Donaghy PC et al., 2018). Per esempio, il parkinsonismo spontaneo esordisce

spesso nel periodo prodromico (Cagnin A et al, 2015) così come il RBD, che può insorgere da pochi anni fino a decenni prima della demenza, (Postuma RB et al, 2019) e le allucinazioni visive, altro sintomo che può insorgere nella fase prodromica (Jicha GA et al., 2010) (Vardy et al, 2014).

3.1.1. DELIRIUM COME ESORDIO DI DLB

Il delirium è una condizione caratterizzata dall'insorgere improvviso di uno stato confusionale associato a deficit dell'attenzione e di altri domini cognitivi (Jo Ellen Wilson et al, 2020). È una condizione essenzialmente reversibile, che ha un esordio acuto o subacuto e si manifesta clinicamente mediante una vasta gamma di anormalità neuropsichiatriche (Yodofsky SC et al, 1992). Questo disturbo è secondario alla presenza di un'altra condizione medica o dall'assunzione di farmaci o sostanze (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5), viene quindi diagnosticato se dalla storia del paziente risulta chiaro che l'insorgenza sia successiva alla condizione medica specifica. Spesso l'arousal del paziente è alterato, può presentarsi come stato di poca responsività pseudo-comatoso ma, a differenza del coma in cui il soggetto non è risvegliabile, di solito il soggetto è risvegliabile da uno stimolo vocale, e può passare ad uno stato di ipervigilanza e forte agitazione; lo stato di arousal si classifica in iperattivo, ipoattivo o misto.

Gli elementi chiave che ne evidenziano la comparsa in un paziente sono 5 (Abelli et al, 2019):

- Cambiamento acuto dello stato mentale associato alla presenza di deficit di attenzione
- Stato mentale fluttuante
- Pensiero disorganizzato

- Livello di coscienza alterato
- Presenza di allucinazioni e illusioni

Sempre secondo il DSM-5, la diagnosi del disturbo può essere “acuto”, durata di poche ore o giorni, o “persistente”, durata di settimane o mesi (Pandharipande et al, 2013) (Cole et al, 2015).

Tabella 2. Criteri diagnostici del delirium da DSM V

A. Disturbo dell'attenzione e della consapevolezza
B. Sviluppo rapido con fluttuazioni nel corso della giornata
C. Presenza di un altro deficit cognitivo
D. I deficit non sono spiegabili da disturbi cognitivi precedenti o da coma
E. Evidenza che sia conseguenza di un problema clinico, di intossicazione o sospensione di farmaci, di esposizione a tossine o altre eziologie

Le cause scatenanti possono essere diverse ma solitamente sono esterne al cervello (anche se esistono casi di delirium causato da ictus), le si identifica solitamente in una grave patologia medica, uso di particolari farmaci, traumi o operazioni chirurgiche (Jo Ellen Wilson et al, 2020).

Nel contesto della DLB, l'insorgenza di delirium può rappresentare un indicatore precoce (Murray ME et al, 2013) della patologia, anche in pazienti con nessun precedente disturbo cognitivo riportato (Gore RI et al, 2015). Esistono importanti similitudini tra fluttuazioni della DLB e disturbi dell'attenzione e consapevolezza del delirium. Un recente studio di EEG (Bonanni et al, 2023) ha dimostrato che in pazienti affetti da delirium i ritmi elettroencefalografici risultano anomali, principalmente per la presenza di un ritmo pre-alfa

molto simile a quello osservato in pazienti DLB. Questa scoperta potrebbe portare a notevoli passi avanti nella diagnosi di DLB prodromica.

Tabella 3. Caratteristiche chiave della DLB preceduta da delirium (adattato da McKeith, 2020)

<u>La DLB prodromica può essere sospettata se:</u>
• Non si riscontrano fattori potenzialmente scatenanti il delirium
• Il delirium è prolungato o ricorrente
• Il delirium precede decadimento cognitivo o demenza
<u>L'identificazione di una DLB ad esordio delirium:</u>
• Può essere facilitata col supporto dei biomarcatori indicativi di MCI-LB
• È importante per gestire il trattamento del paziente (minimizzare o evitare antipsicotici o anticolinergici)

3.1.2. DLB AD INSORGENZA PSICHIATRICA

La patologia DLB può anche presentarsi inizialmente come disturbo psichiatrico ad esordio tardivo; i più frequenti sono il disturbo depressivo maggiore e la psicosi che possono presentarsi in maniera talmente grave da dover richiedere l'ospedalizzazione.

Alcuni dei sintomi sono allucinazioni visive e in altre modalità, illusioni sistematizzate (Capgras syndrome) (Thaipisuttikul et al, 2013), apatia, ansia e depressione. Inoltre, il disturbo psichiatrico può portare a rallentamento psicomotorio, rallentamento ideativo e bradicinesia. Uno dei principali problemi nella diagnosi di DLB ad insorgenza psichiatrica sta nella valutazione cognitiva e l'interpretazione della performance, prominenti sintomi psichiatrici tendono, infatti, ad interferire con le valutazioni.

Tabella 4. Caratteristiche chiave DLB a insorgenza psichiatrica (adattato da McKeith, 2020)

Quando si valuta la presenza dei sintomi cardine di DLB in pazienti psichiatrici:
• La bradicinesia può essere confusa con ritardo psicomotorio
• Il parkinsonismo può essere indotto da agenti antipsicotici
• Il RBD può essere indotto da antidepressivi
• Il disturbo cognitivo lieve non è sempre evidente
• La valutazione neuropsicologica è falsata dalla condizione psichiatrica
L'identificazione di DLB ad insorgenza psichiatrica:
• Può essere facilitata con l'utilizzo dei biomarcatori indicativi di MCI-LB
• È importante per gestire il trattamento del paziente (minimizzare o evitare antipsicotici o anticolinergici)

3.1.3. MCI NON AMNESTICO

La fase di Mild Cognitive Impairment precedente la DLB viene definita “non amnestica” dal momento che, rispetto al MCI di tipo Alzheimer (MCI-AD), non comprende deficit di memoria o li comprende in maniera minore, comportando perlopiù deficit attentivi, esecutivi, visuo-spaziali e di linguaggio (Ferman et al, 2013; Jicha GA et al, 2006). I deficit di memoria che in alcuni casi si presentano durante la fase MCI di DLB potrebbero essere causati da una parallela patologia AD che porta ad atrofia dell'ippocampo e delle cortecce circostanti, come dimostrato da tecniche di neuroimaging (FitzGerald et al, 2019) (Fujishiro H et al, 2015).

Come dimostrato (Payne et al, 2022), una condizione di MCI non amnestico, con presenza di deficit d'attenzione e/o visuospatiali, più probabilmente evolverà in DLB, mentre la condizione di DLB è meno probabile se il paziente soffre di MCI amnestico. Ci si avvale di specifici test neuropsicologici per valutare i vari domini da considerare ma si è cercato di mettere in

evidenza anche le differenze neurobiologiche tra diversi tipi di MCI attraverso esami strumentali; l'atrofia ippocampale è assente in MCI non amnestici e il volume ippocampale, infatti, rimane relativamente inalterato (Emmert et al, 2021), dimostrando come non sia l'area maggiormente interessata dai LB. Ulteriori studi di risonanza magnetica (Magnetic Resonance Imaging, MRI) hanno evidenziato che anche la corteccia entorinale (adiacente all'ippocampo) e il giro fusiforme non subiscono gravi modificazioni di volume e spessore in pazienti con MCI non amnestico (Csukly et al, 2016), mentre il precuneo, area che gioca un ruolo importante nell'immaginazione visiva (visual imagery), sembrerebbe subire modificazioni importanti (Vincent et al, 2006).

Ad oggi i sintomi principali della condizione MCI-DLB sono raccolti nella tabella sottostante (Jellinger, 2023).

Tabella 5. Sintomi comuni del MCI-DLB (adattato da Jellinger, 2023)

Alterazione delle funzioni cognitive e dell'attenzione
Alterazione delle capacità visuo-costruttive, deficit di codifica percettiva
Lieve deficit di memoria
Sonnolenza diurna e RBD
Sintomi autonomici, iposmia, disfunzioni olfattive
Fotofobia e alterazione della visione a colori
Lievi sintomi extrapiramidali, parkinsonismo
Fluttuazioni dell'attenzione, episodi di confusione, rallentamento ideativo
Deficit della fluenza verbale, afasia progressiva fluente o afasia anomica
Allucinazioni
Alterazione della memoria di lavoro
Sintomi neuropsichiatrici, depressione
Disturbi comportamentali

3.2. DIAGNOSI

La diagnosi si basa sulla presenza dei cosiddetti sintomi “core” (fluttuazioni cognitive, RBD, allucinazioni visive ricorrenti e una o più caratteristiche di parkinsonismo), gli stessi della diagnosi di demenza a corpi di Lewy, e sul riscontro di biomarcatori. I biomarcatori proposti sono la riduzione della captazione del trasportatore della dopamina (DAT) nei gangli della base valutata attraverso SPECT o PET, la conferma di RBD attraverso polisonnografia e la riduzione della captazione di meta-iodobenzilguanidina (MIBG) evidenziata dalla scintigrafia miocardica.

Si parla di probabile MCI-DLB in due differenti situazioni:

- Se il soggetto presenta due o più sintomi clinici principali, con o senza presenza di biomarcatori
- Se presenta un sintomo clinico principale e uno o più biomarcatori.

La diagnosi di probabile MCI-DLB non può derivare solo da biomarcatori.

Si parla, invece, di possibile MCI-DLB se:

- Il soggetto presenta un sintomo principale senza biomarcatori
- Se presenta uno o più biomarcatori ma senza sintomi clinici principali.

Ci sono, inoltre, sintomi non principali che possono aiutare nella diagnosi, tra i quali si riconoscono instabilità posturale, sincopi, alta sensibilità ad agenti antipsicotici, disfunzioni autonome, costipazione, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria, ipersonnia, iposmia, apatia, ansia, depressione e allucinazioni in altre modalità includendo quelle visive di passaggio o presenza (che possono precedere allucinazioni ben formate e ricorrenti) (McKeith, 2020).

Tabella 6. Sintomi e biomarcatori relativi al MCI-LB (adattata da McKeith, 2020)

SINTOMO ESSENZIALE	<ul style="list-style-type: none"> • MCI definita da deficit oggettivo in 1 o più domini cognitivi (principalmente attentivo, esecutivo e visuo-percettivo) e preservate attività funzionali della vita quotidiana.
SINTOMI CLINICI CARDINE	<ul style="list-style-type: none"> • Fluttuazioni cognitive • Allucinazioni visive • RBD • Uno o più tratti di parkinsonismo: bradicinesia, tremore a riposo o rigidità.
SINTOMI CLINICI DI SUPPORTO	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilità acuta ad antipsicotici; • instabilità posturale; • cadute ripetute; • sincopi o altri episodi transitori di non responsività; • deficit autonomico grave tra cui costipazione, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria; • ipersonnia; • iposmia; • allucinazioni in altre modalità (passaggio e presenza); delusioni sistematizzate; apatia; ansia; • depressione
BIOMARCATORI PROPOSTI	<ul style="list-style-type: none"> • PET/SPECT: ridotto riassorbimento del DAT • Scintigrafia miocardica alterata • Conferma di RBD tramite polisonnografia
POTENZIALI BIOMARCATORI	<ul style="list-style-type: none"> • Strutture del lobo temporale mediale preservate • PET/SPECT: ridotta attività occipitale • MRI: degenerazione della sostanza grigia e assottigliamento insulare • EEG quantitativa alterata

La diagnosi di demenza prodromica a corpi di Lewy deve seguire la cosiddetta “one year rule” (McKeith et al, 2005), i sintomi cognitivi devono comparire indicativamente entro un anno rispetto alla comparsa dei sintomi motori. Non è un parametro oggettivo ma da un punto di vista clinico risulta essere di supporto nella diagnosi differenziale tra PDD-MCI e MCI-DLB

3.3. ESAMI STRUMENTALI

Come detto nel capitolo precedente gli esami strumentali specifici e sensibili per la diagnosi di DLB prodromica sono la scintigrafia miocardica, la polisonnografia e la SPECT o PET. Oltre a questi, l'elettroencefalografia, la risonanza magnetica funzionale, la FDG-PET e il dosaggio delle proteine liquorali (CSF) possono aiutare la diagnosi e sono in corso studi d'accertamento per verificarne l'accuratezza diagnostica.

3.3.1. SCINTIGRAFIA MIOCARDICA

La scintigrafia miocardica è un metodo diagnostico attraverso il quale si possono valutare la propagazione del flusso sanguigno all'interno delle arterie coronarie, la perfusione del miocardio e la funzionalità del cuore. Viene eseguita attraverso l'utilizzo della SPECT (tomografia computerizzata ad emissione singola di fotoni) che permette, successivamente all'iniezione di un radiofarmaco, di tracciare *in vivo* i valori sopracitati. Nel caso della scintigrafia miocardica, il radiofarmaco utilizzato è la meta-iodobenzilguanidina (MIBG), un falso neurotrasmettitore che non viene degradato dagli enzimi monoamminossidasi (MAO) e metiltransferasi, marcato da iodio-123, il composto captato dal macchinario SPECT. La MIBG

marcata con iodio si accumula nelle terminazioni presinaptiche del sistema adrenergico consentendo, quindi, la valutazione dell'integrità o della compromissione del sistema adrenergico a livello miocardico. L'acquisizione del segnale grazie alla gamma camera di questo strumento permette l'elaborazione di immagini che vengono poi ponderate con il segnale elettrocardiografico del cuore dello stesso paziente, ottenendo immagini ad alta specificità e sensibilità.

L'utilizzo di questa tecnica si basa sull'assunto che in pazienti con DLB l'innervazione cardiaca simpatica post-gangliare sia ridotta e danneggiata (McKeith et al, 2017) e, per questo motivo, l'accumulo di MIBG risulta essere minore. È particolarmente sensibile e specifica (68.9%, 89,1%) nella differenziazione tra DLB probabile e AD probabile (Yoshita M et al, 2015). È importante sottolineare che le immagini ottenute con pazienti con possibili condizioni confondenti come cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, diabete mellito, neuropatie periferiche e medicinali che potrebbero ridurre la captazione della MIBG devono essere interpretate attentamente (Tiraboschi et al, 2016).

3.3.2. DAT-SCAN

Il DaT-Scan è una tecnica di imaging cerebrale, basata anche questa sull'utilizzo della SPECT, il cui utilizzo diagnostico si basa sul presupposto che pazienti affetti da DLB abbiano un'acuta degenerazione dopaminergica nigrostriatale, degenerazione che non compare in altre forme di demenza (McKeith et al, 2007). In questo caso, il radiofarmaco utilizzato è il ligando (123) I-2β-carbometoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl)nortropane((123)I-FP-CIT) che legandosi al sito di ricaptazione del trasportatore della dopamina (DAT) consente di ottenere

immagini che evidenziano lo stato dei neuroni dopaminergici nell'area striatale, in particolar modo delle sinapsi tra neuroni della pars compacta della substantia nigra e del nucleo striato.

Questa tecnica si rivela molto funzionale per la distinzione tra diagnosi AD e DLB (Donnemiller et al., 1997) ma non permette di distinguere tra diagnosi di PD e DLB, essendo la degenerazione dei neuroni dopaminergici striatali una caratteristica spesso comune ad entrambe le condizioni. L'ipotesi più accreditata è quella che la captazione ridotta del radiofarmaco sia dovuta alla degenerazione di questi neuroni dovuta ad alfa sinucleopatie (Sean J. Colloby et al, 2012). È importante sottolineare che non tutti i casi di DLB presentano scarsa captazione nigro striatale e, in questi, non bisogna escludere la presenza della malattia.

Quando un paziente presenta almeno un sintomo principale di DLB prodromica, il test distingue tra MCI-LB (non può distinguere PDD e DLB) e MCI-AD con una specificità del 89% e con sensibilità del 61% se i sintomi principali sono almeno due (Thomas AJ et al, 2018).

In conclusione, questa tecnica si rivela particolarmente adatta nel diagnosticare DLB prodromica in soggetti con MCI, riuscendo a differenziare le condizioni di MCI-LB e MCI-AD.

3.3.3. POLISONNOGRAFIA

Come detto in precedenza, uno dei sintomi cardine della DLB prodromica è il disturbo del sonno REM; i soggetti soffrono di sonno REM senza atonia (RSWA) e anormali movimenti e comportamenti durante questa fase del sonno. La tecnica della polisonnografia (PSG) consente di diagnosticare questo disturbo con precisione. Se la polisonnografia evidenzia sonno REM senza atonia e il soggetto presenta demenza e precedente RBD, la probabilità che

siano dovuti ad alfasinucleopatia è maggiore del 90% (Boeve et al, 2013), permettendo di diagnosticare una probabile DLB (McKeith et al, 2017).

La PSG è praticata applicando sul corpo del paziente un macchinario che rileva diverse funzioni dell'organismo durante la fase di addormentamento e durante il sonno, registrazioni elettroencefalografiche (EEG), elettromiografiche (EMG), elettrooculografiche (EOG), elettrocardiografiche (ECG) e registrazioni del respiro. I cavi relativi alle differenti registrazioni sono collegati ad una scatola centrale che permette la trasmissione dei segnali in tempo reale al computer; il medico può quindi seguirne l'andamento, solitamente da una stanza separata a quella del paziente. Allo stesso tempo, il paziente è registrato con una telecamera e un microfono così da poterne seguire i movimenti e i rumori emessi durante il sonno. Esistono quattro tipologie di PSG che si diversificano in base alla quantità di canali usati per registrare i vari segnali e in base al setting del test (laboratorio, casa).

Il polisonnogramma viene valutato in periodi di 30 secondi e la diagnosi della PSG deriva da molteplici informazioni (manuale AASM; Berry, 2020):

- Ritardo dell'addormentamento
- Efficienza del sonno (minuti di sonno/minuti a letto)
- Durata delle fasi del sonno; sono quattro (1, 2, 3 e REM)
- Irregolarità respiratorie
- Arousals
- Irregolarità cardiache
- Movimenti degli arti
- Posizione assunta

- Saturazione dell'ossigeno

La fase REM dovrebbe durare circa il 20-25% del sonno complessivo dell'individuo e viene identificata utilizzando mini-periodi da 3 secondi l'uno, iniziando dal momento in cui compaiono i movimenti oculari tipici visualizzati tramite EOG (Cesari et al, 2022); si stabilisce la fine di un ciclo REM nel momento quando il segnale EEG mostra arousal fisiologico o quando i movimenti oculari rapidi sono assenti per almeno 3 minuti. Si può verificare la normalità o anormalità di questa fase combinando le informazioni provenienti da EEG, EOG, EMG (solitamente vengono registrati i muscoli del mento, il muscolo flessore superficiale delle dita bilateralmente e il tibiale anteriore bilateralmente) e registrazioni audio-visive. Le informazioni derivanti dal segnale EMG sono le più importanti per la verifica di RSWA, esistono, infatti, diversi indici che cercano di quantificare il rapporto tra movimenti muscolari (fasici, tonici o clonici) e fase del sonno REM, cercando di identificarne cut-off per una diagnosi precisa.

Secondo il manuale AASM versione 2.6, la PSG permette di fare diagnosi di RBD secondo alcuni criteri:

- La PSG è mandatoria ai fini della diagnosi; il setting corretto e i requisiti per una corretta registrazione PSG sono elencati nel manuale AASM
- Deve essere dimostrata la presenza di RSWA
- La registrazione audio-visiva deve catturare almeno un episodio di RBD: vocalizzazioni e/o movimenti interpretabili come conseguenza di attività oniriche
- Per escludere RBD è richiesta una registrazione di almeno 15 minuti di fase REM senza episodi di RBD

Se il soggetto presenta MCI e RBD diagnosticato, molto probabilmente il disturbo sottostante è un'alfasinucleopatia. Dato che i pazienti non sempre presentano questo disturbo (1/4 PSG normali), una polisonnografia normale non deve escludere la diagnosi di DLB prodromica (Ferman TJ et al, 2011).

3.3.4. ALTRI POTENZIALI BIOMARCATORI

I biomarcatori evidenziati dalle tecniche sopradescritte sono i più specifici per la diagnosi di DLB prodromica e sono quelli comunemente utilizzati nelle pratiche clinico diagnostiche. Nonostante ciò, sono in corso numerosi studi che mirano ad altri possibili biomarcatori, in stretta relazione con una possibile malattia a corpi di Lewy, di cui però non si possono ancora definire con esattezza specificità e sensibilità a fini diagnostici. Recentemente Kurt Jellinger (Jellinger KA, 2023) ha raccolto tutti i possibili biomarcatori in una review; ha riportato oltre a quelli descritti anche alcuni biomarcatori fluidi per cui sono in corso verifiche sulla specificità (tabella 7).

Tabella 7. Biomarcatori fluidi per MCI-LB (adattata da Jellinger KA, 2017)

Tecnica RT-QuIC (real-time quaking-induced conversion)	Rilevazione di piccole quantità di α SIN nel CSF (cerebro spinal fluid)
Esosomi neuronali	Rilevazione di α SIN
PTau-181 plasmatica	Aiuta la diagnosi differenziale tra MCI-AD e MCI-LB
NfL (neurofilament light) plasmatico	Valori maggiori in MCI-LB rispetto ad altre condizioni

3.3.4.1. EEG

È stato dimostrato che le onde registrate dall'elettroencefalogramma possono essere predittive di demenza in soggetti con PD e RBD. In particolar modo, una lenta attività EEG posteriore con fluttuazioni periodiche (mischiate a onde alfa, theta o delta) delle onde pre-alfa può supportare precocemente una diagnosi di DLB, differenziando i casi tra DLB e AD (Bonanni et al, 2008). Questo tipo di fluttuazione è altamente correlato con le fluttuazioni cognitive tipiche della DLB ed è visibile anche nella fase MCI (McKeith et al, 2017). La maggior parte dei pazienti con MCI presenta registrazioni EEG anormali, caratterizzate da frequenze dominanti instabili delle onde alfa o della fase intermedia tra onde alfa e pre-alfa (Bonanni et al, 2015); questa scoperta portò i ricercatori ad individuare un nuovo pattern all'analisi EEG definito da onde alfa dominanti ma con estrema variabilità di frequenza. Questo pattern si è dimostrato predittivo di fluttuazioni cognitive attribuibili a processi neurobiologici interni, tipiche di un quadro DLB, permettendo quindi una possibile differenziazione con le fluttuazioni di cui soffrono i pazienti AD, causate principalmente da fattori ambientali e situazionali. Ulteriori testimonianze (Bonanni et al, 2015) arrivano dal medesimo studio, in cui un'alta percentuale di pazienti MCI, principalmente MCI non amnestico, con QEEG anormale hanno mostrato progressione a DLB in un follow-up di 3 anni; i pochi MCI la cui condizione non è mutata, ma con pattern EEG diverso presentavano una condizione di RBD o positività al biomarcatore DAT-SCAN, suggerendo comunque una possibile diagnosi di DLB prodromica.

3.3.4.2. MRI

Le evidenze derivanti dagli studi di risonanza magnetica sono principalmente due:

- La relativa preservazione delle strutture del lobo temporale mediale: l'atrofia ippocampale è un tratto tipico della AD, atrofia che nei pazienti DLB è presente in minor misura; l'ippocampo è infatti sede preferenziale di accumulo di grovigli fibrillari ma non sempre di corpi o neuriti di Lewy (Burton EJ et al, 2009). In casi di DLB con RBD il volume ippocampale è quasi totalmente inalterato (Murray et al, 2013) e, a supporto di ciò, in casi di MCI con volume ippocampale inalterato la progressione della malattia verte ad una DLB (Kantarci et al, 2016). La ridotta precisione diagnostica deriva dal fatto che la patologia di Alzheimer non sempre si sviluppa solo nel lobo temporale mediale coinvolgendo ippocampo e sistema limbico ma ne esistono ulteriori sottotipi (Murray ME et al, 2011) che non concedono a questa tecnica il potere diagnostico necessario.
- Atrofia e riduzione del volume della sostanza grigia insulare: è stato mostrato attraverso le sequenze T1 della MRI che, a differenza dei casi di AD prodromica in cui il deterioramento della sostanza grigia avviene nelle aree temporali, frontali e parietali, i casi di DLB prodromica si contraddistinguono per assottigliamento della corteccia insulare, con deterioramento della sostanza grigia principalmente nel cingolo anteriore e nelle strutture frontali mediali (McKeith et al, 2020; Blanc F et al, 2016). La funzionalità di questo biomarcatore nell'individuare una probabile DLB è ancora da definire sia perché nella fase di demenza il volume insulare non sembra differire tra AD e DLB (Blanc et al, 2015), che per la forte somiglianza tra le atrofie insulari individuate nella DLB e FTD prodromiche.

3.3.4.3. FDG-PET

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una tecnica di imaging. Il funzionamento è simile a quello della SPECT precedentemente descritta: viene iniettato per via endovenosa un radiofarmaco e successivamente grazie ad una camera scanner è possibile registrare immagini dei tessuti presi in analisi. Il radiofarmaco è formato da un radio-isotopo marcato da una molecola attiva a livello metabolico; il radiofarmaco preso in considerazione è il fluorodeossiglucosio (FDG), analogo marcato del glucosio, sostanza assimilabile dal metabolismo cellulare. Il composto, dopo aver raggiunto il tessuto da analizzare, decade emettendo un positrone che, annichilendosi con un elettrone, produce una coppia di fotoni gamma che vengono captati dallo scintillatore dello scanner ove è inserito il paziente. L'imaging si basa sulla diversa posizione in cui i fotoni colpiscono il macchinario.

Attraverso la FDG-PET è stato possibile dimostrare un ipometabolismo occipitale bilaterale correlato a diagnosi di DLB, ipometabolismo non presente in pazienti AD (Toledo et al, 2013) (Surendranathan et al, 2018).

Un ulteriore biomarcatore derivante da questa tecnica è dato dal segno dell'“isola del cingolo”, una zona omogenea nelle immagini PET che ricorda la forma di un'isola. Questo segno identifica un metabolismo relativamente preservato del cingolo posteriore ed è tipico della demenza a corpi di Lewy se confrontato con altri tipi di demenza (Lim SM et al, 2009).

La combinazione tra ipometabolismo occipitale e metabolismo preservato nell'isola del cingolo è un ottimo biomarcatore di supporto per la diagnosi di DLB ma l'efficacia di questa combinazione è ancora da verificare per quanto riguarda la DLB prodromica.

4. LA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

4.1. OBIETTIVI

Negli ultimi dieci anni, la fase prodromica della demenza a corpi di Lewy è stata oggetto di studi in modo crescente con lo scopo di caratterizzare al meglio la malattia e favorirne una diagnosi precoce, il trattamento dei sintomi e, in futuro, prevenirne l'avvento. A causa della prevalenza e della natura ancora non completamente definita del disturbo, sono stati costituiti anche gruppi e consorzi di ricerca per promuovere la ricerca nel campo (ad esempio lo "European DLB consortium") grazie alla condivisione e all'aggiornamento di linee guida, criteri d'identificazione e possibili biomarcatori utili alla diagnosi precoce. Neurologia, neuropsicologia, radiologia e altre discipline cooperano all'ottenimento di questo obiettivo comune: la neuropsicologia sta evolvendo velocemente, sviluppando nuove metodologie per supportare la diagnosi di disturbi neurodegenerativi, come per esempio l'utilizzo di test computerizzati e attraverso visori per la realtà virtuale. Nel corso degli anni, la ricerca è stata principalmente focalizzata sullo spettro della malattia di Alzheimer e sulla malattia di Parkinson, ma solo in minor misura sulla malattia a corpi di Lewy, lasciando ora ampi margini di miglioramento alla ricerca nel campo. Attualmente, l'utilizzo di una batteria di test neuropsicologici specifica per la valutazione delle funzioni cognitive nella fase precoce di DLB è ancora in via di definizione: per questo motivo, lo scopo della presente revisione sistematica è quello di individuare i test neuropsicologici maggiormente utilizzati nella fase di diagnosi clinica della fase prodromica della DLB e, di conseguenza, poter delineare un profilo cognitivo del paziente affetto da questa condizione clinica. Il fine ultimo del lavoro è facilitare la formulazione di una potenziale batteria standardizzata mirata all'identificazione del disturbo qui oggetto di studio: una corretta identificazione precoce della patologia grazie a test

neuropsicologici può, infatti, essere di aiuto in contesti clinici come Centri per Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD) e cliniche della memoria, predisponendo il neurologo ad un'accurata assegnazione e gestione della terapia.

4.2. METODI

4.2.1. DATABASE E STRINGHE DI RICERCA

Il primo passaggio nello svolgimento della revisione della letteratura è stato la ricerca, attraverso database online, di articoli in cui fosse stata svolta una valutazione della fase prodromica della DLB mediante test neuropsicologici. I database scelti per la ricerca sono stati PubMed (PM) e Web of Science (WOS).

Nel tentativo di includere tutti gli articoli potenzialmente inerenti all'obiettivo della revisione, sono state utilizzate differenti stringhe di ricerca, presentate in Tabella 8, formulate includendo ogni possibile variazione della presente domanda scientifica: difatti, la popolazione di interesse è stata codificata come "prodromal DLB", "prodromal LB", "prodromal LBD", "prodromal Lewy bod*" (in cui l'asterisco rappresenta le diverse declinazioni del termine) e "prodromal dementia with Lewy bodies", ma anche come "mild cognitive impairment LB", "mild cognitive impairment LBD", "mild cognitive impairment DLB", "MCI-LB", "MCI-DLB" e "MCI-LBD"; per quanto riguarda la valutazione neuropsicologica, sono stati impiegati i termini "neuropsycholog*", "cognitive test" e "cognitive profil*". I termini inseriti nelle stringhe sono stati collegati attraverso operatori booleani (AND/OR) e la loro presenza è stata ristretta a titolo e abstract degli articoli, con il fine di coniugare precisione ed esclusività sin dalle prime fasi di selezione.

Tabella 8. Stringhe di ricerca impiegate nei database PubMed e Web of Science

Database	Stringa di ricerca
PubMed	<i>((("neuropsycholog*"[Title/Abstract] OR "cognitive test"[Title/Abstract] OR "cognitive profil*"[Title/Abstract]) AND "prodromal dlb"[Title/Abstract]) OR "prodromal lewy bod*"[Title/Abstract] OR "prodromal dementia with lewy bodies"[Title/Abstract])</i>
	<i>(((((((((("neuropsycholog*"[Title/Abstract] OR "cognitive test"[Title/Abstract] OR "cognitive profil*"[Title/Abstract])) AND (prodromal LB[Title/Abstract])) OR (prodromal LBD[Title/Abstract])) OR (MCI-LB[Title/Abstract])) OR (MCI-LBD[Title/Abstract])) OR (MCI-DLB[Title/Abstract])) OR (mild cognitive impairment LB[Title/Abstract])) OR (mild cognitive impairment DLB[Title/Abstract])) OR (mild cognitive impairment LBD[Title/Abstract])</i>
Web of Science	<i>(((((TS=(neuropsycholog*)) OR TS= (cognitive profil*)) OR TS= (cognitive test)) AND TS=(prodromal DLB)) OR TS=(prodromal dementia with lewy bodies)) OR TS=(prodromal lewy bod*))</i>
	<i>(((((((((((((TS=(neuropsycholog*)) OR TS= (cognitive profil*)) OR TS= (cognitive test)) AND TS= (prodromal LBD)) OR TS= (MCI-LB)) OR TS= (MCI-DLB)) OR TS= (MCI-LBD)) OR TS= (mild cognitive impairment LB)) OR TS= (mild cognitive impairment DLB)) OR TS= (mild cognitive impairment LBD)) OR TS= (prodromal LB)</i>

4.2.2. CRITERI DI SELEZIONE

Successivamente alla raccolta degli articoli, si è proceduto allo screening seguendo un processo di selezione sistematizzato e deciso *a priori*, tale per cui, per essere inclusi nella revisione della letteratura, gli studi dovevano essere, in primo luogo, studi originali in lingua inglese e sottoposti a *peer review*; sono stati esclusi revisioni e revisioni sistematiche della letteratura, meta-analisi, lettere, commenti, articoli editoriali, trascrizioni di meeting e poster,

report di casi e serie di casi. Inoltre, gli studi dovevano includere, tra le popolazioni in esame, pazienti affetti da demenza a corpi di Lewy in fase prodromica o MCI precedente a DLB. Sono stati, quindi, esclusi tutti gli studi che avessero preso in esame solamente pazienti con iRBD, soggetti affetti da altri disturbi cognitivi o da altre patologie neurodegenerative in fase prodromica (MCI-PD, MCI-AD, etc). Inoltre, sono stati poi eliminati gli studi che includevano come valutazione neuropsicologica la sola somministrazione del Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) o Addensbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R), ovvero test di screening che valutano esclusivamente il funzionamento cognitivo globale: per i fini del presente lavoro, è stato ritenuto necessario valutare gli studi in cui vi fosse la somministrazione di una batteria di test neuropsicologici che valutasse tutto il *range* di possibili domini cognitivi e gli studi in cui, oltre alla valutazione cognitiva globale, venisse analizzato un unico dominio. Infine, sono stati esclusi gli studi che non differenziavano tra le diverse eziologie di MCI, e che quindi considerassero queste condizioni come un gruppo unico: questo perché accomunare le condizioni (anche se presente quella di MCI-LB) non permette di verificare l'utilizzo di test specifici volti alla valutazione della DLB prodromica. Sono stati inoltre inclusi gli studi in cui una batteria di test è stata somministrata ad una popolazione DLB comprendente anche le condizioni prodromiche e di declino cognitivo lieve; questo perché i sintomi nelle fasi più avanzate corrispondono, con manifestazione più severa, a quelli delle fasi precoci e per questo vengono valutati con i medesimi test.

4.2.3. PROCESSO DI SELEZIONE

Inizialmente, sono stati ottenuti 2111 articoli. Successivamente, sono stati rimossi gli articoli duplicati: sono stati identificati i titoli presenti due volte e ne è stata rimossa una copia, portando il numero totale di articoli 1428. La fase seguente è stata la selezione per titolo e abstract, escludendo tutti gli studi che, seppur inclusi nella ricerca da PubMed e WOS, non rispettassero i criteri di inclusione e che, quindi, non riguardassero o comprendessero pazienti affetti da DLB in fase prodromica, in cui non si citasse l'utilizzo di test neuropsicologici, o la combinazione di questi criteri. Inoltre, sono state scartate tutte le revisioni della letteratura, le revisioni sistematiche, le metanalisi, i resoconti di casi singoli e gli studi con animali ma anche le trascrizioni di meeting, gli abstract di poster, le lettere, i commenti di risposta ad articoli e gli articoli editoriali. In questo modo il numero di articoli che hanno superato lo screening iniziale è stato ridotto da 1428 a 78. Di questi, sono stati valutati attentamente i metodi, verificando l'adeguatezza delle popolazioni prese in esame e la presenza di batterie testologiche per valutare i deficit cognitivi, escludendo una valutazione basata esclusivamente su MMSE, MoCA o ACE-R, così come quelli in cui la popolazione di pazienti affetti da fase prodromica di DLB non fosse distinta dai pazienti affetti da MCI con eziologie differenti.

Gli articoli selezionati che hanno superato i criteri di esclusione sono stati 32.

La figura 1 riassume in un diagramma i passaggi finora descritti.

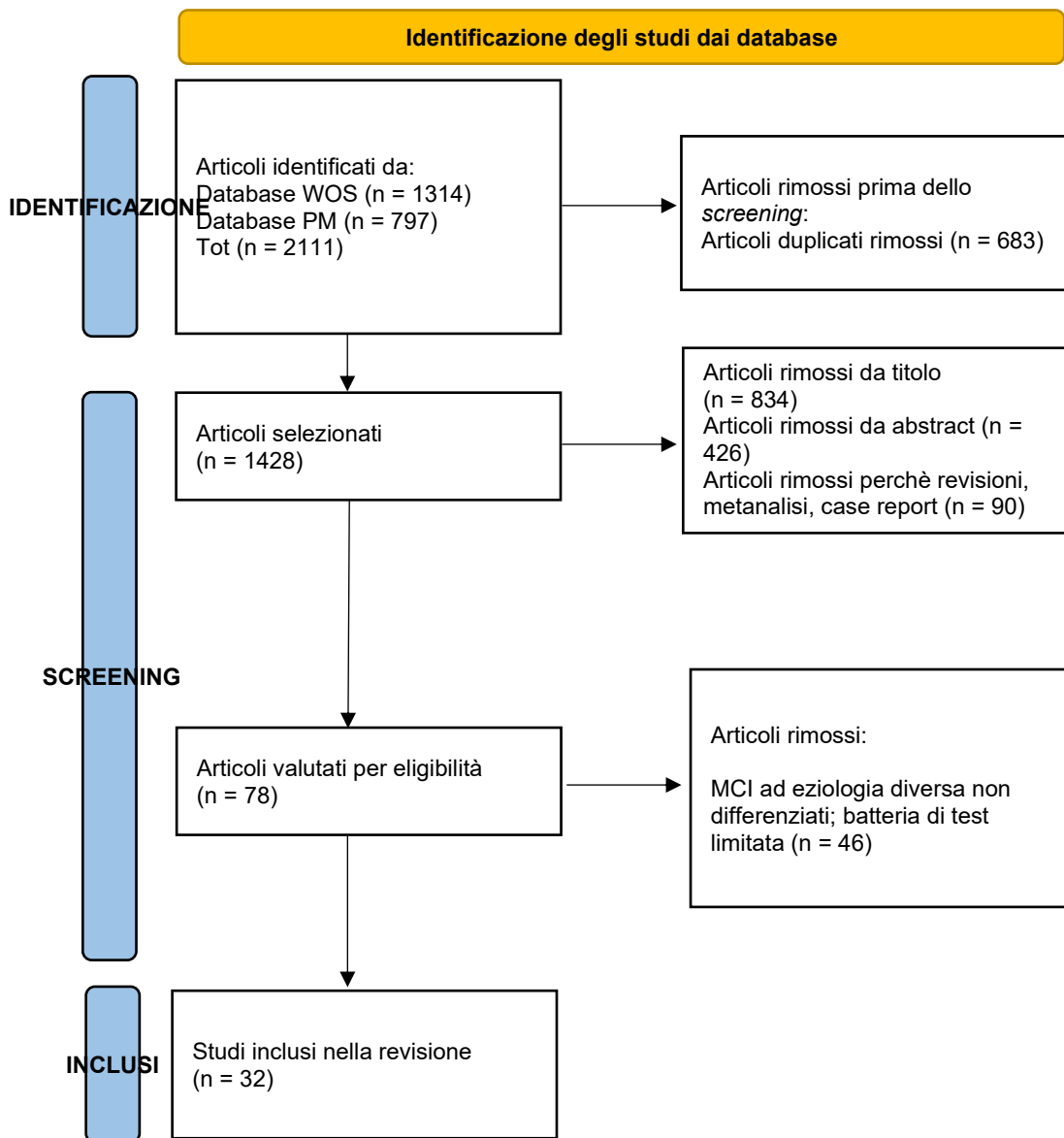


Figura 1. Diagramma di flusso del processo di selezione degli articoli

5. RISULTATI

I principali domini cognitivi valutati dagli autori includono le funzioni esecutive, le abilità attentivo-esecutive, l'attenzione, la memoria di lavoro, la memoria, il linguaggio, le abilità visuo-percettive, visuo-spaziali e visuo-costruttive: attraverso l'analisi dei 32 studi inclusi nella presente revisione della letteratura sulla fase prodromica della demenza a corpi di Lewy, è stato possibile caratterizzare la *performance* dei pazienti in esame in ognuno di tali domini. Per completezza, sono stati riportati anche i test che valutano il funzionamento cognitivo globale e le relative performance dei pazienti con DLB prodromica. I risultati riportati fanno riferimento solamente a quelli statisticamente significativi; vengono anche riportati i risultati che non evidenziano differenze fra gruppi così da poter delineare in maniera accurata il profilo cognitivo dei pazienti in fase prodromica di DLB. I risultati riguardanti i domini cognitivi trattati separatamente sono riportati in tabella 9.

Tabella 9. Test utilizzati e risultati

DOMINIO COGNITIVO		TEST NEUROPSICOLOGICO	POPOLAZIONE TARGET	ALTRE POPOLAZIONI	RISULTATI PRINCIPALI	AUTORI
Memoria	Memoria a breve termine	Digit Span forward	9 VLOSLP+LB	20 VLOSLP-LB	VLOSLP+LB =VLOSLP-LB	Kanemoto et al, 2022
			25 pro-DLB	28 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 A
			23 pro-DLB	36 HC 32 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD pro-DLB=HC	Kim et al, 2018
			30 pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 B
			44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD Pro-DLB=HC	Ciafone et al, 2022

			18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro-DLB=MCI-AD	Yoon et al, 2015
			73 pro-DLB	124 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Van De Beek et al, 2020
			15 poss. pro-DLB 39 prob. pro-DLB	31 HC 35 MCI-AD		Hamilton et al, 2023
			19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Bussè et al, 2018
			20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB=MCI-PD	Yoon et al, 2014
			74 pro-DLB	1294 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Payne et al, 2022
		Corsi span forward	44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Ciafone et al, 2022
			15 poss. pro-DLB 39 prob. pro-DLB	31 HC 35 MCI-AD		Hamilton et al, 2023
Memoria a lungo termine	Test delle 15 parole di Rey (richiamo immediato)	28 prob. pro-DLB	30 MCI-AD	Pro-DLB>MCI-AD	Donaghy et al, 2022	
		44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Ciafone et al, 2022	
		21 pro-DLB	107 MCI-AD 164 MCI stabile	Pro-DLB=MCI	Sadiq et al, 2017	
		73 pro-DLB	124 MCI-AD	Pro-DLB>MCI-AD	Van De Beek et al, 2020	
		15 poss. pro-DLB 39 prob. pro-DLB	31 HC 35 MCI-AD		Hamilton et al, 2023	
	Test delle 15 parole di Rey (richiamo differito)	12 poss. pro-DLB 41 prob pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Hamilton et al, 2021 B	
		28 prob. pro-DLB	30 MCI-AD	Pro-DLB>MCI-AD	Donaghy et al, 2022	

			41 pro-DLB	24 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2018
			44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB>MCI-AD	Ciafone et al, 2022
			49 pro-DLB	162 MCI-AD 116 MCI stabile	Pro-DLB>MCI-AD	Ferman et al, 2013
			21 pro-DLB	107 MCI-AD 164 MCI stabile	Pro-DLB>MCI-AD	Sadiq et al, 2017
			15 poss. pro-DLB 39 prob. pro-DLB	31 HC 35 MCI-AD		Hamilton et al, 2023
		Test delle 15 parole di Rey (riconoscimento)	12 poss. pro-DLB 41 prob pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Hamilton et al, 2021 B
			28 prob. pro-DLB	30 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2022
			41 pro-DLB	24 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2018
		Seoul verbal learning test (richiamo libero)	23 poss. pro-DLB	36 HC 32 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD pro-DLB=HC	Kim et al, 2018
			18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro-DLB=MCI-AD Pro-DLB<MCI stabile	Yoon et al, 2015
			20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB=MCI-PD	Yoon et al, 2014
		Seoul verbal learning test (richiamo differito)	23 poss. pro-DLB	36 HC 32 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD pro-DLB=HC	Kim et al, 2018
			18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro-DLB=MCI-AD	Yoon et al, 2015

					Pro-DLB<MCI stabile	
			20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB<MCI-PD	Yoon et al, 2014
		Seoul verbal learning test (riconoscimento)	23 poss. pro-DLB	36 HC 32 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD pro-DLB=HC	Kim et al, 2018
			18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro-DLB=MCI-AD Pro-DLB<MCI stabile	Yoon et al, 2015
			20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB<MCI-PD	Yoon et al, 2014
		Hopkins verbal learning task (immediate)	14 pro-DLB	57 MCI-AD 53 DLB 100 AD 5 VaD 10 FTD 9 altro	pro-DLB=MCI-AD	Galvin, 2015
		Hopkins verbal learning task (delayed)	14 pro-DLB	57 MCI-AD 53 DLB 100 AD 5 VaD 10 FTD 9 altro	pro-DLB=MCI-AD	Galvin, 2015
		Hopkins verbal learning task (cued)	14 pro-DLB	57 MCI-AD 53 DLB 100 AD 5 VaD 10 FTD 9 altro	pro-DLB=MCI-AD	Galvin, 2015
		FC-SRT (RL-RI 16)	26 probabile DLB+pro-DLB	19 HC	DLB=HC	Falque et al, 2022
			148 pro-DLB	469 no symptom 275 1 symptom	Pro-DLB=no symptom	Blanc et al, 2022
			19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro-DLB>MCI-AD	Bussè et al, 2018

			91 DLB (pro-DLB+mild DLB)	18 HC 28 AD 15 DLB+AD	DLB>AD DLB<HC DLB<DLB+AD	Querry et al, 2023
		CERAD word list	9 pro-DLB	12 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Jicha et al, 2010
		Memoria di prosa (richiamo immediato)	25 pro-DLB	28 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 A
			30 pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB>MCI-AD	Cagnin et al, 2015 B
			19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Bussè et al, 2018
		Memoria di prosa (richiamo differito)	25 pro-DLB	28 MCI-AD	Pro-DLB>MCI-AD	Cagnin et al, 2015 A
			30 pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB>MCI-AD	Cagnin et al, 2015 B
			19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Bussè et al, 2018
		Wechsler memory scale revised: Logical memory I A	14 pro-DLB	46 HC 38 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD pro-DLB<HC	Kobayashi et al, 2023
			27 DLB (DLB+pro-DLB)	47 AD (AD+MCI-AD) 49 HC	DLB>AD DLB<HC	Yamada et al, 2022
			111 pro-DLB	501 MCI-AD	Pro-DLB>MCI-AD	Ting et al, 2023
			74 pro-DLB	1278 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Payne et al, 2022
			9 pro-DLB	12 MCI-AD	Pro-DLB>MCI-AD	Jicha et al, 2010
			21 pro-DLB	107 MCI-AD 164 MCI stabile	Pro-DLB=MCI	Sadiq et al, 2017
			11 VLOSLP+LB	23 VLOSLP-LB	VLOSLP+LB =VLOSLP-LB	Kanemoto H et al, 2022

	Wechsler memory scale revised: Logical memory II A	14 pro-DLB	46 HC 38 MCI-AD	pro-DLB>MCI-AD pro-DLB<HC	Kobayashi et al, 2023
		27 DLB (DLB+pro-DLB)	47 AD (AD+MCI-AD) 49 HC	DLB>AD DLB<HC	Yamada et al, 2022
		111 pro-DLB	501 MCI-AD	Pro-DLB>MCI-AD	Ting et al, 2023
		49 pro-DLB	162 MCI-AD 116 MCI stabile	Pro-DLB>MCI-AD	Ferman et al, 2013
		21 pro-DLB	107 MCI-AD 164 MCI stabile	Pro-DLB>MCI-AD	Sadiq et al, 2017
		74 pro-DLB	1278 MCI-AD	Pro-DLB>MCI-AD	Payne et al, 2022
		11 VLOSLP+LB	23 VLOSLP-LB	VLOSLP+LB =VLOSLP-LB	Kanemoto H et al, 2022
	Figura complessa di Rey (richiamo immediato)	23 poss. pro-DLB	36 HC 32 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD Pro-DLB<HC	Kim et al, 2018
		18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro-DLB=MCI-AD Pro-DLB<MCI stabile	Yoon et al, 2015
		20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB<MCI-PD	Yoon et al, 2014
	Figura complessa di Rey (richiamo differito)	23 poss. pro-DLB	36 HC 32 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD Pro-DLB<HC	Kim et al, 2018
		25 pro-DLB	28 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 A
		30 pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 B

			18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro-DLB=MCI-AD Pro-DLB<MCI stabile	Yoon et al, 2015
			148 pro-DLB	469 no symptom 275 1 symptom	Pro-DLB=no symptom	Blanc et al, 2022
			19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Bussè et al, 2018
			20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB<MCI-PD	Yoon et al, 2014
		Figura di Taylor (richiamo immediato)	44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Ciafone et al, 2022
		Figura di Taylor (richiamo differito)	44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB>MCI-AD	Ciafone et al, 2022
		Visual memory (DMS48)	91 DLB (pro-DLB+mild DLB)	18 HC 28 AD 15 DLB+AD	DLB>AD DLB<HC DLB=DLB+AD	Querry et al, 2023
		Visual association test	63 pro-DLB	124 MCI-AD	Pro-DLB>MCI-AD	Van De Beek et al, 2020
Memoria di lavoro		Digit span backward	75 DLB (pro-DLB+DLB)	91 HC 121 AD+VaD 140 MCI	DLB<contro lli	Garcia Basalo et al, 2017
			9 VLOSLP+LB	20 VLOSLP-LB	VLOSLP+LB =VLOSLP-LB	Kanemoto H et al, 2022
			23 poss. pro-DLB	36 HC 32 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD pro-DLB=HC	Kim et al, 2018
			30 pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB<MCI-AD	Cagnin et al, 2015 B
			44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Ciafone et al, 2022
			18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro-DLB=MCI-AD	Yoon et al, 2015

			25 pro-DLB	28 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Cagnin et al, 2015 A
			73 pro-DLB	124 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Van De Beek et al, 2020
			15 poss. pro-DLB 39 prob. pro-DLB	31 HC 35 MCI-AD		Hamilton et al, 2023
			19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Bussè et al, 2018
			20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB=MCI-PD	Yoon et al, 2014
			74 pro-DLB	1294 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Payne et al, 2022
		Corsi span backward	44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Ciafone et al, 2022
			15 poss. pro-DLB 39 prob. pro-DLB	31 HC 35 MCI-AD		Hamilton et al, 2023
		Letter number sequencing (WAIS III)	14 pro-DLB	57 MCI-AD 53 DLB 100 AD 5 VaD 10 FTD 9 altro	pro-DLB=MCI-AD	Galvin, 2015 (2)
Visuo percettivo/ Visuo spaziale/ Visuo costruttivo	Abilità visuo percettive	VOSP prove visuo-percettive	25 pro-DLB	28 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 A
			148 pro-DLB	469 no symptom 275 1 symptom	Pro-DLB<no symptom	Blanc et al, 2022
			73 pro-DLB	124 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Van De Beek et al, 2020
		Test delle Pareidolie (totale)	22 pro-DLB	70 AD 110 DLB 79 MCI-AD	pro-DLB<MCI-AD	Galvin et al, 2021
			20 poss. pro-DLB 43 prob pro-DLB	34 HC 40 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD Pro-DLB<HC	Hamilton et al, 2021 A

	Abilità visuo spaziali	Judgment of line orientation	49 pro-DLB	162 MCI-AD 116 MCI stabile	Pro-DLB<MCI-AD	Ferman et al, 2013
		Line angle discrimination	28 prob. pro-DLB	30 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donagh y et al, 2022
			41 pro-DLB	24 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Donagh y et al, 2018
			15 poss. pro-DLB 39 prob. pro-DLB	31 HC 35 MCI-AD		Hamilto n et al, 2023
			12 poss. pro-DLB 41 prob pro-DLB	23 MCI-AD	Prob pro-LB<poss pro-LB	Hamilto n et al, 2021 B
			VOSP prove visuo spaziali	25 pro-DLB	28 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD
		148 pro-DLB	469 no symptom 275 1 symptom	Pro-DLB<no symptom	Blanc et al, 2022	
		73 pro-DLB	124 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Van De Beek et al, 2020	
		Abilità visuo costruttive	Copia figura complessa di Rey	25 pro-DLB	28 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD
	23 poss. pro-DLB			36 HC 32 MCI-AD	Pro-DLB<HC Pro-DLB=MCI-AD	Kim et al, 2018
	30 pro-DLB			23 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 B
	49 pro-DLB			162 MCI-AD 116 MCI stabile	Pro-DLB<MCI-AD	Ferman et al, 2013
	18 pro-DLB			32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro-DLB<MCI-AD Pro-DLB<MCI stabile	Yoon et al, 2015
20 pro-DLB	46 MCI-PD			Pro-DLB<MCI-PD	Yoon et al, 2014	

			19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Bussè et al, 2018
		Copia figura di Taylor	44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Ciafone et al, 2022
			15 poss. pro-DLB 39 prob. pro-DLB	31 HC 35 MCI-AD		Hamilton et al, 2023
		Clock drawing test	75 DLB (PRO-DLB+DLB)	91 HC 121 AD+VaD 140 MCI	DLB<controlli	Garcia Basalo et al, 2017
			14 pro-DLB	46 HC 38 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD pro-DLB=HC	Kobayashi et al, 2023
			27 DLB (DLB+pro-DLB)	47 AD (AD+MCI-AD) 49 HC	DLB=AD DLB=HC	Yamada et al, 2022
			30 pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB<MCI-AD	Cagnin et al, 2015 B
			14 pro-DLB	57 MCI-AD 53 DLB 100 AD 5 VaD 10 FTD 9 altro	pro-DLB=MCI-AD	Galvin, 2015 (2)
			67 poss. pro-DLB	56 MCI-PD	Pro-DLB=MCI-PD	Wright et al, 2023
			21 pro-DLB	107 MCI-AD 164 MCI stabile	Pro-DLB<MCI	Sadiq et al, 2017
			19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Bussè et al, 2018
		MMSE: copia intersezione dei pentagoni	27 DLB (DLB+pro-DLB)	47 AD (AD+MCI-AD) 49 HC	DLB=AD DLB<HC	Yamada et al, 2022
			25 pro-DLB	28 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 A
			30 pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 B

			75 DLB (PRO-DLB+DLB)	91 HC 121 AD+VaD 140 MCI	DLB<contro lli	Garcia Basalo et al, 2017
			19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro- DLB<MCI- AD	Bussè et al, 2018
		WAIS: Block design test	9 VLOSLP+LB	20 VLOSLP- LB	VLOSLP+LB =VLOSLP-LB	Kanemo to H et al, 2022
			49 pro-DLB	162 MCI-AD 116 MCI stabile	Pro- DLB<MCI- AD	Ferman et al, 2013
Linguaggio	Produzione	Boston Naming test	111 pro-DLB	501 MCI-AD	Pro- DLB>MCI- AD	Ting et al, 2023
			23 poss. pro- DLB	36 HC 32 MCI-AD	pro- DLB=MCI- AD pro- DLB<HC	Kim et al, 2018
			14 pro-DLB	57 MCI-AD 53 DLB 100 AD 5 VaD 10 FTD 9 altro	pro- DLB=MCI- AD	Galvin, 2015
			49 pro-DLB	162 MCI-AD 116 MCI stabile	Pro- DLB=MCI- AD	Ferman et al, 2013
			18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro- DLB=MCI- AD Pro- DLB<MCI stabile	Yoon et al, 2015
			9 pro-DLB	12 MCI-AD	Pro- DLB=MCI- AD	Jicha et al, 2010
			20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro- DLB=MCI- PD	Yoon et al, 2014
			74 pro-DLB	1288 MCI-AD	Pro- DLB=MCI- AD	Payne et al, 2022
			Graded naming test	12 poss. pro- DLB 41 prob pro- DLB	23 MCI-AD	pro- DLB=MCI- AD

			28 prob. pro-DLB	30 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2022
			41 pro-DLB	24 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2018
			44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Ciafone et al, 2022
			15 poss. pro-DLB 39 prob. pro-DLB	31 HC 35 MCI-AD		Hamilton et al, 2023
		DO80	26 probabile DLB+prodromal DLB	19 HC	DLB<HC	Falque et al, 2022
		MINT	22 pro-DLB	70 AD 110 DLB 79 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Galvin et al, 2021
	Comprensione	Syntactic comprehension (GREMOTs)	26 prob. DLB+pro-DLB	19 HC	DLB=HC	Falque et al, 2022
Attenzione		Digit vigilance task	12 poss. pro-DLB 41 prob pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Hamilton et al, 2021 B
			28 prob. pro-DLB	30 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2022
			41 pro-DLB	24 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2018
		Simple reaction task	12 poss. pro-DLB 41 prob pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Hamilton et al, 2021 B
			28 prob. pro-DLB	30 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2022
			41 pro-DLB	24 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2018
	44 prob. pro-DLB		34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD Pro-DLB=HC	Ciafone et al, 2022	
		64 poss. pro-DLB	55 MCI-PD	Pro-DLB=MCI-PD	Wright et al, 2023	

		Choice reaction task	12 poss. pro-DLB 41 prob pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Hamilton et al, 2021 B
			28 prob. pro-DLB	30 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2022
			41 pro-DLB	24 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2018
			64 poss. pro-DLB	55 MCI-PD	Pro-DLB>MCI-PD	Wright et al, 2023
			37 prob. pro-DLB 12 poss. pro-DLB	50 HC	Pro-DLB<HC	Revie et al, 2020
		AX CPT	15 poss. pro-DLB 39 prob. pro-DLB	31 HC 35 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD Pro-DLB<HC	Hamilton et al, 2023
		Trail making test A	14 pro-DLB	46 HC 38 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD pro-DLB<HC	Kobayashi et al, 2023
			27 DLB (DLB+pro-DLB)	47 AD (AD+MCI-AD) 49 HC	DLB<HC DLB=AD	Yamada et al, 2022
			22 pro-DLB	70 AD 110 DLB 79 MCI-AD	pro-DLB<MCI-AD	Galvin et al, 2021
			25 pro-DLB	28 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Cagnin et al, 2015 A
			111 pro-DLB	501 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Ting et al, 2023
			12 poss. pro-DLB 41 prob pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Hamilton et al, 2021 B
			28 pro-DLB	27 MCI-AD 31 DLB 54 AD 33 HC	Pro-DLB>DLB	Blanc et al, 2015
			30 pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB<MCI-AD	Cagnin et al, 2015 B

			14 pro-DLB	57 MCI-AD 53 DLB 100 AD 5 VaD 10 FTD 9 altro	pro-DLB=MCI-AD	Galvin, 2015
			28 prob. pro-DLB	30 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2022
			41 pro-DLB	24 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2018
			93 DLB (prod to moderate)	28 HC	Pro-DLB<HC	Botzung et al, 2019
			148 pro-DLB	469 no symptom 275 1 symptom	Pro-DLB<no symptom	Blanc et al, 2022
			9 pro-DLB	12 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Jicha et al, 2010
			21 pro-DLB	107 MCI-AD 164 MCI stabile	Pro-DLB<MCI	Sadiq et al, 2017
			19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Bussè et al, 2018
			92 pro-DLB	1439 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Payne et al, 2022
		Digit cancellation (Letter cancellation)	25 pro-DLB	28 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 A
			30 pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 B
			19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Bussè et al, 2018
			20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB=MCI-PD	Yoon et al, 2014
Attentivo-eseecutivo		Trail making test B	14 pro-DLB	46 HC 38 MCI-AD	pro-DLB<MCI-AD pro-DLB<HC	Kobayashi et al, 2023

			27 DLB (DLB+pro-DLB)	47 AD (AD+MCI-AD) 49 HC	DLB<HC DLB=AD	Yamada et al, 2022
			22 pro-DLB	70 AD 110 DLB 79 MCI-AD	pro- DLB<MCI- AD	Galvin et al, 2021
			111 pro-DLB	501 MCI-AD	Pro- DLB<MCI- AD	Ting et al, 2023
			12 poss. pro- DLB 41 prob pro- DLB	23 MCI-AD	pro- DLB=MCI- AD	Hamilto n et al, 2021 B
			28 pro-DLB	27 MCI-AD 31 DLB 54 AD 33 HC	Pro- DLB<HC	Blanc et al, 2015
			14 pro-DLB	57 MCI-AD 53 DLB 100 AD 5 VaD 10 FTD 9 altro	pro- DLB=MCI- AD	Galvin, 2015
			28 prob. pro- DLB	30 MCI-AD	Pro- DLB=MCI- AD	Donagh y et al, 2022
			41 pro-DLB	24 MCI-AD	Pro- DLB=MCI- AD	Donagh y et al, 2018
			44 prob. pro- DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro- DLB<MCI- AD	Ciafone et al, 2022
			148 pro-DLB	469 no symptom 275 1 symptom	Pro- DLB=no symptom	Blanc et al, 2022
			9 pro-DLB	12 MCI-AD	Pro- DLB=MCI- AD	Jicha et al, 2010
			12 pro-DLB	80 MCI-AD 126 MCI stabile	Pro- DLB=MCI	Sadiq et al, 2017
			92 pro-DLB	1439 MCI-AD	Pro- DLB<MCI- AD	Payne et al, 2022
			49 pro-DLB	162 MCI-AD 116 MCI stabile	Pro- DLB<MCI- AD	Ferman et al, 2013

		Test di Stroop	23 poss. pro-DLB	36 HC 32 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Kim et al, 2018		
			44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Ciafone et al, 2022		
			49 pro-DLB	162 MCI-AD 116 MCI stabile	Pro-DLB<MCI-AD	Ferman et al, 2013		
			18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro-DLB<MCI-AD Pro-DLB<MCI stabile	Yoon et al, 2015		
			73 pro-DLB	124 AD	Ori-DLB<MCI-AD	Van De Beek et al, 2020		
			15 poss. pro-DLB 39 prob pro-DLB	31 HC 35 MCI-AD		Hamilton et al, 2023		
			20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB<MCI-PD	Yoon et al, 2014		
		Digit symbol substitution test (DSST)	10 VLOSLP+LB	20 VLOSLP-LB	VLOSLP+LB <VLOSLP-LB	Kanemoto et al, 2022		
			44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Ciafone et al, 2022		
			93 DLB (prod to moderate)	28 HC	Pro-DLB<HC	Botzung et al, 2019		
			15 poss. pro-DLB 39 prob. pro-DLB	31 HC 35 MCI-AD		Hamilton et al, 2023		
		Funzioni esecutive		FAB	27 DLB (DLB+pro-DLB)	47 AD (AD+MCI-AD) 49 HC	DLB<HC DLB=AD	Yamada et al, 2022
					26 probabile DLB+prodromal DLB	19 HC	DLB<HC	Falque et al, 2022
				(Contrasting program task)	73 pro-DLB	124 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Van De Beek et al, 2020
18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile				Pro-DLB<MCI-AD	Yoon et al, 2015		

		(Go-no-go task)	20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB=MCI-PD	Yoon et al, 2014
			20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB<MCI-PD	Yoon et al, 2014
			18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro-DLB<MCI-AD	Yoon et al, 2015
	Category verbal fluency		22 pro-DLB	70 AD 110 DLB 79 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Galvin et al, 2021
			14 pro-DLB	57 MCI-AD 53 DLB 100 AD 5 VaD 10 FTD 9 altro	pro-DLB=MCI-AD	Galvin, 2015
			49 pro-DLB	162 MCI-AD 116 MCI stabile	Pro-DLB=MCI-AD	Ferman et al, 2013
			67 poss. pro-DLB	56 MCI-PD	Pro-DLB=MCI-PD	Wright et al, 2023
			148 pro-DLB	469 no symptom 275 1 symptom	Pro-DLB<no symptom	Blanc et al, 2022
			9 pro-DLB	12 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Jicha et al, 2010
			21 pro-DLB	107 MCI-AD 164 MCI stabile	Pro-DLB=MCI	Sadiq et al, 2017
			73 pro-DLB	124 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Van De Beek et al, 2020
			19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Bussè et al, 2018
			94 pro-DLB	1468 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Payne et al, 2022
			18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro-DLB=MCI-AD Pro-DLB<MCI stabile	Yoon et al, 2015

			20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB=MCI-PD	Yoon et al, 2014
		Letter verbal fluency (COWAT)(FAS)	25 pro-DLB	28 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Cagnin et al, 2015 A
			12 poss. pro-DLB 41 prob pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Hamilton et al, 2021 B
			23 poss. pro-DLB	36 HC 32 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD=HC	Kim et al, 2018
			30 pro-DLB	23 MCI-AD	pro-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 B
			28 prob. pro-DLB	30 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2022
			41 pro-DLB	24 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2018
			44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Ciafone et al, 2022
			18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro-DLB=MCI-AD Pro-DLB<MCI stabile	Yoon et al, 2015
			67 poss. pro-DLB	56 MCI-PD	Pro-DLB=MCI-PD	Wright et al, 2023
			148 pro-DLB	469 no symptom 275 1 symptom	Pro-DLB=no symptom	Blanc et al, 2022
			9 pro-DLB	12 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Jicha et al, 2010
			21 pro-DLB	107 MCI-AD 164 MCI stabile	Pro-DLB<MCI	Sadiq et al, 2017
			73 pro-DLB	124 MCI-AD	Pro-DLB<MCI-AD	Van De Beek et al, 2020
			15 poss. pro-DLB	31 HC 35 MCI-AD		Hamilton et al, 2023

			39 prob. pro-DLB			
			19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Bussè et al, 2018
			20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB=MCI-PD	Yoon et al, 2014
			49 pro-DLB	162 MCI-AD 116 MCI stabile	Pro-DLB=MCI-AD	Ferman et al, 2013
			75 DLB (PRO-DLB+DLB)	91 HC 121 AD+VaD 140 MCI	DLB<HC	Garcia Basalo et al, 2017

pro-DLB: prodromal DLB; poss.pro-DLB: possible prodromal DLB; prob.pro-DLB: probable prodromal DLB; DLB: Dementia with Lewy Bodies; MCI-AD: Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease; AD: Alzheimer's disease; VaD: Vascular Dementia; HC: Healthy Controls; FTD: Fronto Temporal Dementia; VLOSLP+LB: Very Late Onset Schizophrenia Like Psychosis with Lewy bodies; VLOSLP+LB: Very Late Onset Schizophrenia Like Psychosis without Lewy bodies; >: prestazioni significativamente migliori; <: prestazioni significativamente peggiori

5.1. FUNZIONI ESECUTIVE

Le funzioni esecutive sono un insieme di funzioni cognitive *complesse che regolano i processi di attivazione, selezione, modulazione, organizzazione e monitoraggio delle risorse e dei processi cognitivi*. Inoltre, includono la capacità di regolazione comportamentale in relazione al contesto di riferimento (Diamond, 2013). Tipicamente si fa riferimento al dominio esecutivo come appartenente alle funzioni frontali del cervello umano. I test per la valutazione di queste funzioni sono molteplici. Nel contesto degli studi selezionati in questa revisione, ne sono stati utilizzati tre, ovvero la Frontal Assessment Battery, Category Verbal Fluency e Letter Verbal Fluency.

5.1.1. FRONTAL ASSESSMENT BATTERY (FAB)

La batteria FAB è utilizzata come screening per valutare il funzionamento esecutivo di base di un paziente. E' costituita dalle seguenti sotto-prove: la concettualizzazione (con il compito di definire la categoria semantica che raggruppa diversi oggetti), la flessibilità mentale (valutata attraverso l'esposizione del maggior numero di parole che inizino con una determinata lettera), la programmazione (valutata chiedendo al paziente di replicare la serie di Luria pugno/taglio/piatto), la sensibilità all'interferenza (se l'esaminatore batte sul tavolo una volta, il paziente deve farlo due volte e viceversa), il controllo inibitorio (valutato attraverso un compito go-no-go) e l'autonomia ambientale (si valuta la presenza del riflesso di prensione). La valutazione complessiva proposta dalla FAB compare in tre differenti studi (Yamada et al, 2022; Falque et al, 2022; Van De Beek et al, 2020), i cui risultati assumono rilevanza sia quando il controllo è costituito da pazienti sani (Falque et al, 2022; Yamada et al, 2022) sia quando la popolazione di confronto è costituita da pazienti MCI-AD (Van De Beek et al, 2020). Ulteriori studi (Yoon et al, 2014; Yoon et al, 2015) hanno fatto uso solamente delle sezioni relative alla sensibilità all'interferenza e al controllo inibitorio, evidenziando un deficit delle funzioni esecutive nei pazienti pro-DLB.

5.1.2. CATEGORY VERBAL FLUENCY

Nel test della fluenza verbale semantica l'obiettivo del paziente deve essere elencare il maggior numero di parole possibili appartenenti ad un numero limitato di categorie semantiche.

Dodici diversi studi hanno fatto uso di questo test (Galvin et al, 2021; Galvin, 2015; Ferman et al, 2013; Wright et al, 2023; Blanc et al, 2022; Jicha et al, 2010; Sadiq et al, 2017; Van De Beek

et al, 2020; Bussè et al, 2018; Payne et al, 2022; Yoon et al, 2015; Yoon et al, 2014), senza evidenza di differenze considerevoli tra i pazienti pro-DLB e le popolazioni di confronto.

5.1.3. LETTER VERBAL FLUENCY

Il test in questione valuta la capacità di generazione orale del soggetto sulla base di un input costituito da una lettera dell'alfabeto. Solitamente le lettere utilizzate sono F, A e S, da cui deriva la denominazione FAS.

Diciotto degli studi analizzati ai fini della revisione hanno impiegato il test FAS (Cagnin et al, 2015 A; Hamilton et al, 2021 B; Kim et al, 2018; Cagnin et al, 2015 B; Donaghy et al, 2022; Donaghy et al, 2018; Ciafone et al, 2022; Ferman et al, 2013; Yoon et al, 2015; Wright et al, 2023; Blanc et al, 2022; Jicha et al, 2010; Sadiq et al, 2017; Van De Beek et al, 2020; Hamilton et al, 2023; Bussè et al, 2018; Yoon et al, 2014; Garcia Basalo et al, 2017), la maggior parte dei quali non evidenzia significative differenze di prestazione tra gruppi di pazienti. In un numero minore di studi (Cagnin et al, 2015 A; Jicha et al, 2010; Sadiq et al, 2017) i pazienti pro-DLB hanno prestazioni peggiori dei pazienti MCI-AD.

5.2. FUNZIONI ATTENTIVO ESECUTIVE

Alcuni dei test indagati possiedono diverse proprietà valutative e possono restituire allo sperimentatore un profilo del paziente che comprende capacità attentivo-esecutive. L'attenzione è fortemente correlata alle funzioni esecutive soprattutto in compiti in cui è necessario il mantenimento attivo delle istruzioni al compito (Diamond, 2013). L'attenzione alternata (shifting), per esempio, è l'abilità e la prontezza nello spostare l'attenzione verso

altri target a cui non è possibile prestare attenzione parallelamente (Van Zomeren e Brouwer, 1994). Sono tre i test che permettono di valutare le funzioni in questione.

5.2.1. TRAIL MAKING TEST B (TMT-B)

Il TMT-B è il test che nella pratica clinica si somministra successivamente al TMT-A, il paziente deve collegare con una linea numeri in ordine crescente e lettere in ordine alfabetico alternando un numero ad una lettera. Deve essere posta attenzione ai numeri e lettere sparsi sul foglio del compito ma allo stesso tempo intervengono le funzioni esecutive nell'organizzare la rappresentazione mentale che guida lo svolgimento del test. È ampiamente utilizzato; quindici sono gli studi in cui infatti ha trovato applicazione (Kobayashi et al, 2023; Yamada et al, 2022; Galvin et al, 2021; Ting et al, 2023; Hamilton et al, 2021 B; Blanc et al, 2015; Galvin, 2015; Donaghy et al, 2022; Donaghy et al, 2018; Ciafone et al, 2022; Blanc et al, 2022; Jicha et al, 2010; Sadiq et al, 2017; Payne et al, 2022; Ferman et al, 2013). In sei studi su quattordici si evidenziano prestazioni peggiori dei pazienti pro-DLB rispetto ai pazienti MCI-AD ma in altrettanti i risultati confrontati di queste due popolazioni non differiscono significativamente.

5.2.2. TEST DI STROOP

Il test di Stroop è stato utilizzato in sette studi. Comprende 3 prove differenti che si valutano calcolando il tempo impiegato nello svolgere la prova: nella prima il paziente deve leggere una lista di colori scritti in nero, nella seconda deve denominare il colore di una sequenza di cerchi colorati mentre nella terza, la fase di interferenza deve denominare il colore in cui sono scritti i nomi dei colori, colore differente da quello esplicitato dalla parola scritta. I risultati di questi test mostrano uniformemente una ridotta prestazione (che si riflette in tempi d'esecuzione

più lunghi) dei pazienti pro-DLB rispetto alle popolazioni MCI-AD (Kim et al, 2018; Ciafone et al, 2022; Ferman et al, 2013; Yoon et al, 2015; Van De Beek et al, 2020; Hamilton et al, 2023) e MCI-PD (Yoon et al, 2014), assumendo particolare rilevanza nella definizione delle capacità attentivo-esecutive della popolazione target.

5.2.3. DIGIT SYMBOL SUBSTITUTION TEST (DSST)

Il DSST consiste in un compito di sostituzione di cifre con simboli precedentemente associati alle cifre; viene mostrata una sequenza numerica al paziente e questo dovrà copiarla sotto forma di sequenza di simboli, tenendo a portata di mano la tabella di conversione. È stato impiegato in quattro studi (Kanemoto H et al, 2022; Ciafone et al, 2022; Botzung et al, 2019; Hamilton et al, 2023), i cui risultati sono concordi nell'evidenziare una ridotta performance delle popolazioni target rispetto a quelle di controllo MCI-AD, HC e VLOSLP-LB.

5.3. ATTENZIONE

Il dominio attentivo si suddivide in diverse sottocomponenti che descrivono l'attenzione nelle proprie dimensioni intensive e selettive. Quelle intensive comprendono l'arousal (allerta), che consente un mantenimento nel tempo dell'attivazione fisiologica con conseguente risposta agli stimoli esterni, e l'attenzione sostenuta/vigilanza, componente volontaria che permette il mantenimento dell'attenzione nello svolgimento di un compito. Per quanto riguarda la dimensione selettiva, invece, si parla di componenti che forniscono all'individuo la capacità di spostare l'attenzione, orientandola verso stimoli salienti o target e inibendo eventuali distrattori. La componente selettiva comprende anche il concetto di attenzione divisa che è il meccanismo attraverso cui è possibile prestare attenzione a stimoli sensoriali o compiti diversi

contemporaneamente. Per la valutazione di queste componenti sono stati complessivamente utilizzati sei test differenti.

5.3.1. TRAIL MAKING TEST A (TMT-A)

Il TMT-A è stato impiegato in diciassette diversi studi. Consiste nel collegare con una linea i numeri in ordine crescente sparsi casualmente sul foglio. Tra quelli che hanno utilizzato come popolazione di confronto pazienti MCI-AD, sei (Kobayashi et al, 2023; Hamilton et al, 2021 B; Galvin, 2015; Donaghy et al, 2022; Donaghy et al, 2018; Bussè et al, 2018) non hanno riscontrato sostanziali differenze tra i due gruppi, mentre sette (Galvin et al, 2021; Cagnin et al, 2015 A; Ting et al, 2023; Cagnin et al, 2015 B; Jicha et al, 2010; Sadiq et al, 2017; Payne et al, 2022) hanno evidenziato una maggiore difficoltà nell'esecuzione del test da parte della popolazione pro-DLB rispetto a quella di confronto. In tutti gli studi che hanno preso in considerazione controlli sani o asintomatici (Kobayashi et al, 2023; Yamada et al, 2022; Botzung et al, 2019; Blanc et al, 2022), la popolazione target è risultata sempre meno performante rispetto ai controlli, contrariamente a quanto accade se valutata rispetto a pazienti con demenza conclamata (Blanc et al, 2015).

5.3.2. AX-CONTINUOUS PERFORMANCE TASK (AX-CPT)

In questo test computerizzato, al soggetto vengono proposte rapide sequenze di stimoli che consistono in lettere dell'alfabeto. Una di queste lettere (X) è lo stimolo target se, e solo se, viene preceduta nella sequenza da una determinata lettera (A). In questo caso, alla visione della X il soggetto deve premere il tasto relativo alla visione del target mentre, se fosse preceduto da altre lettere, deve premere il tasto relativo alla visione del distrattore. Il test

valuta quindi l'attenzione sostenuta relativa al mantenimento delle istruzioni per la localizzazione del target e la capacità di valutare il contesto (se compare una B, probabilmente la lettera successiva non sarà una X, se si presentasse una A, probabilmente quella successiva sarà un target) (Conners CK, 1985). Hamilton (Hamilton et al, 2021 B) ha fatto uso di questo test, riscontrando prestazioni peggiori (tempi di reazione più lenti ed errori più frequenti) dei pazienti pro-DLB sia nei confronti di una popolazione MCI-AD che rispetto a pazienti di controllo.

5.3.3. DIGIT/LETTER CANCELLATION TEST

Il test del digit/letter cancellation test valuta l'abilità del paziente di trovare e barrare una o più cifre/lettere prestabilite all'interno di una matrice di cifre disposte in sequenze casuali. Gli studi che hanno fatto uso dei test in questione sono quattro (Cagnin et al, 2015 A; Cagnin et al, 2015 B; Bussè et al, 2018; Yoon et al, 2014), dai cui risultati non è possibile evidenziare particolari deficit attentivi dei pazienti pro-DLB rispetto ai confronti.

5.3.4. SIMPLE REACTION TASK

Il Simple Reaction Task, in forma computerizzata, è stato utilizzato in cinque studi (Hamilton et al, 2021 B; Donaghy et al, 2022; Donaghy et al, 2018; Ciafone et al, 2022; Wright et al, 2023) senza riscontro di risultati significativi nella definizione del profilo attentivo dei pazienti pro-DLB. Il test si propone come metodo di valutazione delle capacità di attenzione selettiva del soggetto, misurandole come tempi di reazioni ad uno specifico stimolo target.

5.3.5 CHOICE REACTION TASK

Come per il precedente test, anche in questo vengono valutati i tempi di reazione ma anche gli errori commessi nel discriminare un target all'interno di una rapida sequenza di stimoli. L'utilizzo del Choice Reaction Task è stato rilevato in cinque studi. Analogamente rispetto al precedente, il test è somministrato in forma computerizzata. In questo caso i risultati hanno evidenziato un allungamento nei tempi di esecuzione dei test nei pazienti pro-DLB rispetto alla popolazione HC (Revie et al, 2020) anche se più brevi rispetto ai pazienti MCI-PD (Wright et al, 2023). Al contrario, i risultati non sono significativi quando la popolazione di confronto è costituita da pazienti MCI-AD (Hamilton et al, 2021 B; Donaghy et al, 2022; Donaghy et al, 2018).

5.3.6. DIGIT VIGILANCE TASK

Il test è stato impiegato in tre studi (Hamilton et al, 2021 B; Donaghy et al, 2022; Donaghy et al, 2018), i cui risultati non evidenziano differenze tra i pazienti target e i controlli. Il funzionamento è analogo a quello del digit cancellation ma le matrici in cui trovare e cancellare le cifre oggetto di ricerca sono più lunghe, potendo quindi valutare al meglio la componente sostenuta dell'attenzione.

5.4. MEMORIA DI LAVORO

Il dominio della memoria di lavoro rappresenta l'anello di congiunzione tra le funzioni esecutive e le capacità mnesiche di un soggetto; è un magazzino mnestico dinamico in cui le informazioni vengono tenute attive per lo svolgimento di compiti utili (Baddeley et al, 2012).

I test riscontrati nella letteratura selezionata sono tre, il digit span backward, il Corsi span backward e il letter number sequencing della WAIS III (Wechsler Adult Intelligent Scale).

5.4.1. DIGIT SPAN BACKWARD

Il test in questione consiste in un compito di mantenimento di una sequenza di cifre dettata dallo sperimentatore che il paziente deve poi riportare in ordine inverso. Viene utilizzato in 12 degli studi selezionati (Garcia Basalo et al, 2017; Kanemoto H et al, 2022; Kim et al, 2018; Cagnin et al, 2015 B; Ciafone et al, 2022; Yoon et al, 2015; Cagnin et al, 2015 A; Van De Beek et al, 2020; Hamilton et al, 2023; Bussè et al, 2018; Yoon et al, 2014; Payne et al, 2022). Come evidenziato dai risultati di alcuni di questi studi, il dominio cognitivo della memoria di lavoro è deteriorato maggiormente nelle popolazioni pro-DLB rispetto a popolazioni di confronto MCI-AD e HC.

5.4.2. CORSI SPAN BACKWARD

Il Corsi span backward è una prova di memoria di lavoro spaziale, in cui il soggetto, così come nel digit span backward, deve riportare la sequenza di cubi toccati dallo sperimentatore in ordine opposto. Sono 2 gli autori che l'hanno inserito nella batteria di test utilizzata (Hamilton et al, 2023; Ciafone et al, 2022) e solo uno di questi (Ciafone et al, 2022) ha riportato i risultati, non evidenziando specificità riferite alla popolazione pro-DLB.

5.4.3. LETTER NUMBER SEQUENCING

Un ulteriore test utilizzato per valutare la capacità della memoria di lavoro è il letter number sequencing test, una prova appartenente alla batteria della Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III). Dopo aver ascoltato una serie di cifre e lettere in ordine casuale, il compito del paziente è quello di riportare la serie di lettere in ordine alfabetico mentre le cifre in ordine crescente. Solo Galvin (Galvin et al, 2015) ne ha fatto uso, non riportando risultati interessanti ai fini della revisione.

5.5. MEMORIA

Il dominio della memoria riguarda la capacità del soggetto di conservare traccia degli stimoli sperimentati. Si suddivide in diversi sotto domini che si distinguono per portata e durata: la memoria sensoriale, la memoria a breve termine (MBT) e quella a lungo termine (MLT). In particolar modo la MBT trattiene un numero limitato di informazioni per un massimo di 15 secondi e viene considerata come una stazione di transito tra la memoria sensoriale e quella a lungo termine; la MLT, invece, conserva una mole di informazioni molto più ampia che può potenzialmente persistere nel corso della vita intera di un individuo. Le funzioni fondamentali della memoria sono la codifica (l'acquisizione dell'informazione tramite i sensi), il consolidamento (il processo mediante il quale l'informazione viene immagazzinata) e il recupero (mediante cui è possibile sfruttare le informazioni immagazzinate). Da questi processi deriva il riconoscimento, per il quale un input esterno porta a recupero immediato dell'informazione in memoria, se questa è stata precedentemente immagazzinata.

5.5.1. MEMORIA A BREVE TERMINE

Per la valutazione della MBT sono stati utilizzati solamente due test, il digit span forward e il Corsi span forward.

5.5.1.1. DIGIT SPAN FORWARD

Durante la somministrazione del digit span forward, il soggetto deve ricordare una sequenza di cifre di lunghezza crescente, fino a che non sarà più in grado di farlo, nell'esatto ordine in cui le detta il neuropsicologo. Tra gli studi analizzati, 11 (Kanemoto et al, 2022; Cagnin et al, 2015 A; Cagnin et al, 2015 B; Kim et al, 2018; Ciafone et al, 2022; Yoon et al, 2015; Van De Beek et al, 2020; Hamilton et al, 2023; Bussè et al, 2018; Yoon et al, 2014; Payne et al, 2022) hanno fatto uso del digit span forward, non evidenziando sostanziali differenze di performance tra la popolazione target prodromal DLB e le popolazioni di confronto.

5.5.1.2. CORSI SPAN FORWARD

Il Corsi span forward rappresenta la versione visiva del digit span forward. Il paziente deve indicare dei cubi nell'ordine in cui vengono indicati dallo sperimentatore; i cubi da toccare aumentano progressivamente. È stato utilizzato in 2 differenti studi (Ciafone et al, 2022; Hamilton et al, 2023). Anche in questo caso il test non risulta utile al riconoscimento della popolazione target rispetto ai controlli.

5.5.2. MEMORIA A LUNGO TERMINE

Nella pratica clinica i test per la valutazione della MLT sono estremamente numerosi; gli studi selezionati ne utilizzano 11 diversi, la maggior parte dei quali articolati nelle diverse funzioni della memoria precedentemente descritte.

5.5.2.1. TEST DELLE 15 PAROLE DI REY

Il test delle 15 parole di Rey si divide in 3 sezioni: richiamo immediato, richiamo differito e riconoscimento. Nella prima sezione vengono lette al paziente 15 parole che dovrà ricordare nel momento immediatamente successivo alla lettura mentre nella seconda il paziente dovrà recuperare il maggior numero possibile di parole consolidate dopo un certo numero di minuti. La fase di riconoscimento, invece, consiste nell'individuare, in una lista molto lunga di parole, quelle precedentemente apprese. Per quanto riguarda il richiamo immediato, 5 autori (Donaghy et al, 2022; Ciafone et al, 2022; Sadiq et al, 2017; Van De Beek et al, 2020; Hamilton et al, 2023) hanno utilizzato questa parte del test ma solo quattro (Donaghy et al, 2022; Ciafone et al, 2022; Sadiq et al, 2017; Van De Beek et al, 2020) ne hanno riportati i risultati, evidenziando lievi differenze che tendono a sottolineare una migliore prestazione dei pazienti pro-DLB rispetto a pazienti MCI-AD.

La sezione del richiamo differito è stata somministrata in sette studi differenti (Hamilton et al, 2021 B; Donaghy et al, 2022; Donaghy et al, 2018; Ciafone et al, 2022; Ferman et al, 2013; Sadiq et al, 2017; Hamilton et al, 2023) di cui 5 con allegati i rispettivi risultati (Hamilton et al, 2021; Donaghy et al, 2022; Donaghy et al, 2018; Ciafone et al, 2022; Sadiq et al, 2017); questi studi riportano una buona utilità del test nel discriminare tra popolazione target prodromal

DLB e pazienti MCI-AD, con i pro DLB con prestazioni migliorite rispetto ai pazienti con MCI-AD.

La sezione del riconoscimento fa parte delle batterie utilizzate da 3 autori (Hamilton et al, 2021; Donaghy et al, 2022; Donaghy et al, 2018) e i risultati non mettono in luce specificità particolari.

Gli unici autori che hanno somministrato il test in maniera integrale sono Hamilton (Hamilton et al, 2021) e Donaghy (Donaghy et al, 2022). Nei pazienti pro-DLB questo test evidenzia capacità mnesiche pressoché integre che si differenziano soprattutto nelle fasi di richiamo immediato e differito dalle popolazioni di pazienti MCI-AD.

5.5.2.2. SEOUL VERBAL LEARNING TEST

Anche il Seoul Verbal Learning Test si suddivide in tre differenti sezioni: il richiamo libero (free recall), quello differito e il riconoscimento delle parole precedentemente apprese. In questo caso le parole da imparare sono 12 suddivise in 3 categorie distinte. È stato utilizzato nella sua interezza da due autori in 3 studi differenti (Kim et al, 2018; Yoon et al, 2015; Yoon et al, 2014). Nella fase di richiamo libero le prestazioni non variano tra pro-DLB e popolazioni di controllo MCI-AD e MCI-PD, tendenza che muta nel richiamo differito in cui pro-DLB e MCI-AD risultano ottenere punteggi peggiori rispetto ad una popolazione di pazienti MCI-PD. Il medesimo andamento si riscontra nella fase di riconoscimento, in cui le popolazioni MCI-AD e pro-DLB hanno prestazioni simili tra loro e peggiori rispetto alla popolazione MCI-PD.

5.5.2.3. MEMORIA DI PROSA

Il test della memoria di prosa, che consiste nell'apprendimento di un brano sintatticamente strutturato e nella successiva rievocazione di questo, è suddiviso in richiamo immediato e richiamo differito. Gli studi che l'hanno utilizzato sono italiani (Cagnin et al, 2015 A; Cagnin et al, 2015 B; Bussè et al, 2018) ed evidenziano deficit minori della popolazione pro-DLB rispetto a quelle di controllo MCI-AD solo nella fase di richiamo differito.

5.5.2.4. FIGURA COMPLESSA DI REY (RICHIAMO IMMEDIATO E DIFFERITO)

Il test della figura complessa di Rey segue la logica dei test precedentemente descritti comprendendo una fase di richiamo immediato e richiamo differito. Essendo un test che valuta la memoria visiva dei pazienti, la prima fase del test consiste nella copia della figura, fase che sarà analizzata a dovere nel capitolo riguardante le abilità visuo-costruttive. Subito dopo la fase di copia, il paziente deve disegnare nuovamente la figura ricordando il maggior numero di particolari possibili (richiamo immediato) e deve farlo nuovamente dopo un intervallo di un determinato numero di minuti (richiamo differito). Gli studi che hanno utilizzato il test (Kim et al, 2018; Yoon et al, 2015; yoon et al, 2014; Cagnin et al, 2015 A; Cagnin et al, 2015 B; Blanc et al, 2022; Bussè et al, 2018) segnalano deficit di prestazione dei pro-DLB rispetto a MCI-PD e controlli sani sia nella fase di richiamo immediato della figura che in quella di richiamo differito. Non si sottolineano differenze nei risultati tra pro-DLB ed MCI-AD.

5.5.2.5. FIGURA DI TAYLOR (RICHIAMO IMMEDIATO E DIFFERITO)

La figura di Taylor è un test analogo alla figura complessa di Rey. Solo uno studio (Ciafone et al, 2022) ha utilizzato questa prova nelle fasi di richiamo immediato e differito, sottolineando un rendimento peggiore dei pazienti MCI-AD rispetto a quelli pro-DLB soprattutto durante il richiamo differito.

5.5.2.6. WECHSLER MEMORY SCALE REVISED: LOGICAL MEMORY

Un test molto utilizzato per valutare la MLT è il test di memoria logica I A (richiamo immediato) e II A (richiamo differito), un sotto test della Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R). Consiste nel ricordo immediato e a distanza di tempo di un racconto in prosa. Hanno fatto uso della prima parte (I A) otto autori (Kobayashi et al, 2023; Yamada et al, 2022; Ting et al, 2023; Payne et al, 2022; Jicha et al, 2010; Sadiq et al, 2017; Kanemoto et al, 2022) mentre la seconda (II A) è stata somministrata in sette studi diversi (Kobayashi et al, 2023; Yamada et al, 2022; Ting et al, 2023; Ferman et al, 2013; Payne et al, 2022; Sadiq et al, 2017; Kanemoto et al, 2022). Le popolazioni messe a confronto con quella pro-DLB e DLB (comprendente pazienti in fase prodromica e in fasi più avanzate della malattia) sono controlli sani (HC, Healthy Control), MCI-AD, AD e Very Late Onset Schizofrenia Like Psychosis (VLOSLP) senza sintomi da DLB. Quest'ultima popolazione è stata confrontata con VLOSLP con sintomi cardine della DLB (Kanemoto et al, 2022), considerata nello studio come pro-DLB. In generale, le popolazioni pro-DLB ottengono punteggi più alti nelle prove di memoria logica immediata e differita rispetto a quelle di confronto MCI-AD e AD, non vale lo stesso per il confronto con HC, in cui la tendenza si inverte. Per quanto riguarda lo studio di Kanemoto (Kanemoto et al, 2022) le prestazioni delle due popolazioni non differiscono.

5.5.2.7. HOPKINS VERBAL LEARNING TASK

L'Hopkins verbal learning test si struttura in richiamo immediato, differito e richiamo aiutato da un cue (suggerimento). Solo Galvin (Galvin, 2015) lo ha somministrato ad una popolazione pro-DLB, confrontata con differenti tipologie di demenza in fasi precoci o avanzate, senza trarne risultati interessanti.

5.5.2.8. CERAD WORD LIST

La lista di parole di CERAD è una prova che prevede la memorizzazione di una lista di 10 parole suddivisa nelle tre fasi che contraddistinguono i test di memoria: richiamo immediato, richiamo differito (dopo 10 minuti) e riconoscimento. È stata utilizzata solo in uno studio selezionato (Jicha et al, 2010) e non ha messo in luce caratteristiche specifiche della popolazione target.

5.5.2.9. FREE AND CUED SELECTIVE REMINDING TEST (FC-SRT)

Il FC-SRT (anche somministrato nella versione francese Rappel libre/Rappel indicé à 16 items, RL-RI 16) è un test di memoria a lungo termine che comprende fasi di richiamo immediato, richiamo differito e richiamo suggerito. Ai fini della revisione si considera il punteggio complessivo del test (Falque et al, 2022; Blanc et al, 2022; Bussè et al, 2022; Querry et al, 2023). Risultano interessanti i confronti tra pazienti pro-DLB e MCI-AD o AD, in cui questi ultimi appaiono maggiormente compromessi.

5.5.2.10. DMS-48

Questo test è stato disegnato in maniera specifica mirando alla valutazione di deficit di memoria visiva a lungo termine dei soggetti nelle prime fasi dello spettro di AD. Il paziente ha il compito di ricordare immagini che vengono ripresentate dopo un intervallo di tempo, cercando di verificare, nella fase di riconoscimento, se l'immagine sia rimasta invariata rispetto alla prima presentazione (Rullier et al, 2014). Querry (Querry et al, 2023) ha confrontato una popolazione DLB con alcuni soggetti di controllo sani, pazienti dello spettro AD e pazienti con concomitanti patologie a corpi di Lewy e Alzheimer's disease. Ha riscontrato un andamento peggiore dei pazienti AD rispetto a quelli DLB, dimostrando anche un lieve deficit mnestico dei pazienti DLB rispetto ai controlli sani.

5.5.2.11. VISUAL ASSOCIATION TEST

Solo Van De Beek (Van De Beek et al, 2020) ha usufruito delle funzionalità di questo test, in cui l'obiettivo è quello di riconoscere l'oggetto mancante in una fase successiva al consolidamento dell'immagine di due oggetti in relazione tra loro (Lindeboom J et al, 2002). Come per la maggior parte dei test descritti, anche in questo caso i pazienti in fasi precoci di AD ottengono prestazioni peggiori dei prodromici DLB.

5.6. LINGUAGGIO

Il dominio del linguaggio è stato suddiviso in produzione e comprensione. Le capacità di denominare oggetti, associare parole a situazioni ed esporre frasi o proposizioni in maniera articolata e formalmente corretta rientrano nel campo della produzione; la comprensione permette, invece, di decifrare un testo scritto cogliendone il significato.

5.6.1. COMPRESIONE

Solamente un autore (Falque et al, 2022) ha utilizzato un test di comprensione linguistica.

5.6.1.1. SYNTACTIC COMPREHENSION (GREMOTs)

Il test di comprensione sintattica di GREMOTs consente di formulare un quadro di funzionamento delle abilità di comprensione dell'individuo, proponendo una scala che valuta diverse sfaccettature della lettura di un paragrafo (Bezy C et al, 2016). Falque ha confrontato una popolazione di pazienti DLB, comprendente probabile DLB e DLB prodromica, con una popolazione HC, non riscontrando nessuna differenza nella comprensione sintattica.

5.6.2. PRODUZIONE

Le diverse batterie di test utilizzate negli studi presi in rassegna fanno uso di quattro test differenti che mirano alla valutazione della capacità di denominazione di oggetti presentati visivamente, perlopiù di disegni in bianco e nero di oggetti e/o animali.

5.6.2.1. BOSTON NAMING TEST

Il Boston test, in cui il paziente deve denominare oggetti o animali disegnati, è il più utilizzato nell'ambito della denominazione. Si evince che le prestazioni delle popolazioni pro-DLB sono simili a quelli dei pazienti MCI-AD (Ting et al, 2023; Kim et al, 2018; Galvin, 2015; Yoon et al, 2015; Jicha et al, 2010; Payne et al, 2022; Ferman et al, 2013) e a quelle dei pazienti MCI-PD (Yoon et al, 2014) mentre sono peggiori di quelle dei pazienti sani (Kim et al, 2018).

5.6.2.2. GRADED NAMING TEST

Così come il Boston naming test, anche il graded naming test consiste in una lista di disegni in bianco e nero che il paziente deve riuscire a denominare. Quattro autori hanno eseguito il graded naming test (Hamilton et al, 2021; Donaghy et al, 2022; Donaghy et al, 2018; Ciafone et al, 2022; Hamilton et al, 2023); il test non ha evidenziato differenze tra la popolazione target e quella di confronto MCI-AD.

5.6.2.3. ORAL DENOMINATION TEST (DO80)

L'unico autore ad aver somministrato il DO80 è Falque (Falque et al, 2022), il quale ha riportato una differenza significativa tra i risultati dei pazienti DLB e quelli dei pazienti sani nel denominare correttamente gli 80 item presi in esame dal test.

5.6.2.4. MULTILINGUAL NAMING TEST

Il multilingual naming test (MINT) è da pochi anni stato aggiunto alla batteria di test neuropsicologici della National Alzheimer's Coordinating Center's (NACC) come test per la valutazione dei deficit di denominazione nei pazienti AD (Stasenko A et al, 2019). Nella presente revisione un solo studio ha utilizzato il MINT (Galvin et al, 2021), il quale non sottolinea differenze di denominazione tra pazienti pro-DLB e MCI-AD.

5.7. ABILITA' VISUO PERCETTIVE

Il dominio visuo-percettivo coinvolge le abilità di organizzazione e rappresentazione degli input derivanti dagli stimoli visivi, dinamica che permette a soggetti sani di costruire una rappresentazione dell'ambiente esterno in maniera congrua alla realtà. Attraverso la revisione

della letteratura sono emersi tre test utilizzati per studiare le abilità visuo percettive dei pazienti presi in esame, la Visual Object and Space Perception battery (VOSP), il test delle pareidolie e il Block design test della Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS III).

5.7.1. VOSP (PROVE VISUO PERCETTIVE)

La VOSP si divide in due sezioni; in questo paragrafo viene presa in esame la prima, inerente alle abilità visuo percettive che comprende quattro compiti: il riconoscimento di lettere incomplete, di silhouettes di animali e oggetti, il riconoscimento della corretta silhouette e le silhouettes progressive. Tre studi (Cagnin et al, 2015 A; Blanc et al, 2022; Van De Beek et al, 2022) hanno impiegato questo test. Nel primo (Cagnin et al, 2015 A) le caratteristiche della popolazione target pro-DLB non differiscono da quelle della popolazione di confronto MCI-AD. Nel secondo (Blanc et al, 2022), invece, le popolazioni messe a confronto sono quella di pazienti pro-DLB con due sintomi chiave di DLB, una popolazione con un solo sintomo chiave di DLB ed una con nessun sintomo chiave ma che, grazie a diversi follow up nel corso degli anni, è stato possibile inserire nella popolazione DLB. I risultati di questo studio mettono in luce deficit visuo percettivi dei pazienti con DLB prodromica se confrontati con quelli appartenenti alla popolazione senza sintomi. Van De Beek (Van De Beek et al, 2022), invece, ha trovato risultati importanti confrontando pazienti pro-DLB con pazienti MCI-AD, in cui i primi ottengono punteggi peggiori rispetto ai secondi.

5.7.2. TEST DELLE PAREIDOLIE

La somministrazione di questo test consiste nel mostrare una serie di 20 fogli bianchi sui quali sono disegnate macchie nere in posizioni diverse e di forme casuali, simili a macchie di

inchiostro. In alcuni di questi item è presente una faccia umana stilizzata, in qual caso il paziente dovrà localizzarla; si valutano gli errori di percezione per via dei quali vengono individuate facce (o altri stimoli) al posto di macchie nere non definite (Mamiya et al, 2016). Gli autori che hanno incluso nella batteria neuropsicologica il test delle pareidolie sono Galvin (Galvin et al, 2021) e Hamilton (Hamilton et al, 2021). Entrambi gli studi, confrontando pro-DLB, MCI-AD e HC, riportano la tendenza dei pazienti pro-DLB ad individuare volti anche nelle immagini del test in cui questi non sono presenti.

5.8. ABILITA' VISUO SPAZIALI

Le abilità visuo spaziali caratterizzano la corretta visualizzazione delle caratteristiche spaziali degli oggetti che ci circondano, focalizzandosi sulle distanze, le differenze di grandezza e le posizioni di oggetti in rapporto reciproco. I test che permettono di quantificare i deficit delle abilità visuo spaziali negli studi indagati sono il judgment of line orientation test, il line angle discrimination test e la VOSP.

5.8.1. VOSP (PROVE VISUO SPAZIALI)

La seconda sezione della VOSP permette allo sperimentatore di valutare le abilità visuo spaziali di un soggetto attraverso quattro differenti task: il conteggio dei punti, la discriminazione della posizione, la localizzazione di numeri e l'analisi dei cubi. Gli studi che ne hanno fatto uso sono gli stessi (Cagnin et al, 2015 A; Blanc et al, 2022; Van De Beek et al, 2022) citati nel paragrafo riferito alle prove visuo percettive della VOSP. In questo caso, i tre studi evidenziano una compromissione delle abilità visuo spaziali della sola popolazione pro-DLB.

5.8.2. JUDGMENT OF LINE ORIENTATION TEST

Questo test, che mira alla corretta associazione di una linea singola con la relativa linea con lo stesso orientamento all'interno di una raggiera, è stato motivo di studio solo di Ferman (Ferman et al, 2013). I punteggi evidenziano peggiori performance dei pazienti pro-DLB rispetto a pazienti MCI-AD.

5.8.3. LINE ANGLE DISCRIMINATION TEST

Il line angle discrimination test è stato esercitato all'interno delle batterie di quattro studi (Donaghy et al, 2022; Donaghy et al, 2018; Hamilton et al, 2023; Hamilton et al, 2021 B). Consiste nella discriminazione dell'ampiezza di diversi angoli. I risultati riportati da questi studi sono eterogenei, in quanto solo in uno di questi (Donaghy et al, 2018) sono state riscontrate differenze tra pro-DLB e MCI-AD, dove i pro-DLB peccano maggiormente nella percezione dell'ampiezza angolare mentre, secondo lo studio di Hamilton (Hamilton et al, 2021 B), i pazienti con una condizione di possibile DLB prodromica ottengono prestazioni migliori rispetto a quelli con probabile DLB prodromica ma i pazienti con probabile DLB prodromica non si differenziano da quelli della popolazione MCI-AD.

5.9. ABILITA' VISUO COSTRUTTIVE

Per quanto riguarda le abilità visuo costruttive, i test indagati sono cinque. Per abilità visuo costruttive si intende la capacità, partendo dalla percezione di un oggetto o di un insieme di oggetti, di ricostruire una replica dello stimolo originale attraverso disegni o altre modalità (Mervis CB et al, 1999).

5.9.1. FIGURA COMPLESSA DI REY (COPIA)

Come sottolineato nel paragrafo relativo alla memoria, la prima fase del test della figura complessa di Rey è la copia della figura, con il tentativo da parte del paziente di rimanere il più fedele possibile all'originale. Sono sette (Cagnin et al, 2015 A; Kim et al, 2018; Cagnin et al, 2015 B; Ferman et al, 2013; Yoon et al, 2015; Bussè et al, 2015) gli studi che hanno sottoposto i pazienti al test della figura di Rey con relativa copia. I risultati che emergono dal confronto tra popolazioni target pro-DLB e di controllo MCI-AD o HC sono rilevanti, marcando chiari deficit visuo costruttivi dei pazienti pro-DLB, che ottengono punteggi peggiori rispetto a diverse popolazioni di confronto diverse.

5.9.2. FIGURA DI TAYLOR (COPIA)

La copia della figura di Taylor è stata somministrata negli studi di Ciafone (Ciafone et al, 2022) e Hamilton (Hamilton et al, 2023); i confronti tra popolazioni sono in numero troppo ristretto per poter identificare un andamento della relazione.

5.9.3. CLOCK DRAWING TEST

Il Clock Drawing Test (CDT) si snoda in differenti compiti: nel primo il soggetto deve disegnare un orologio con tutti i suoi elementi (quadrante, numeri e lancette posizionate ad un orario specifico); il secondo prevede di riportare numeri e lancette in orologi pre-disegnati; il terzo consiste nel disegnare le lancette in orologi in cui i numeri siano già posizionati correttamente all'interno dell'orologio.

Nonostante tipicamente il clock drawing test sia suddiviso in questa maniera, ai fini della revisione si considera il solo punteggio complessivo del compito. Gli studi che hanno compreso

il test nella valutazione clinica sono otto (Garcia Basalo et al, 2017; Kobayashi et al, 2022; Cagnin et al, 2015 B; Galvin, 2015; Wright et al, 2023; Sadiq et al, 2017; Bussè et al, 2018); dai risultati non è possibile distinguere nettamente il profilo neuropsicologico di un paziente pro-DLB da quello di pazienti MCI-AD, MCI-PD o HC, il quale risulta deficitario rispetto alla popolazione di confronto MCI-AD in soli due studi (Cagnin et al, 2015 B; Sadiq et al, 2017)

5.9.4. MMSE: COPIA INTERSEZIONE DEI PENTAGONI

Un ulteriore test utilizzato singolarmente e i cui risultati vengono valutati accuratamente è il compito di copia dell'intersezione dei pentagoni derivato dal Mini Mental State Examination (MMSE). Cinque autori (Yamada et al, 2022; Cagnin et al, 2015 A; Cagnin et al, 2015 B; Garcia basalo et al, 2017; Bussè et al, 2018) ne hanno valutato l'efficacia nel discriminare popolazioni di pazienti pro-DLB o DLB da popolazioni MCI-AD, AD o HC ma solo due (Yamada et al, 2022; Bussè et al, 2018) hanno riscontrato differenze significative. Nello studio di Yamada, infatti, la popolazione DLB (che comprende prodromici e demenza) risulta deficitaria rispetto ai controlli sani mentre in quello di Bussè i pazienti pro-DLB mostrano prestazioni peggiori rispetto a quelli MCI-AD.

5.9.5 WECHSLER ADULT INTELLIGENCE SCALE (WAIS) III: BLOCK DESIGN TEST

L'applicazione di questo test è stata limitata a due soli studi (Kanemoto H et al, 2022; Ferman et al, 2013); i risultati del primo non sono in grado di riconoscere sostanziali differenze, mentre il secondo mette in luce un deficit visuo costruttivi relativi ai pazienti pro-DLB.

5.10. PERCEZIONE DEL TEMPO

Merita un paragrafo a parte lo studio condotto da Pai e colleghi (Pai et al, 2021) sulla percezione del tempo di pazienti in fasi precoci di patologie neurodegenerative. Il test computerizzato utilizzato per la valutazione si suddivide in 2 fasi, la prima chiamata *verbal estimation test* (VE), mentre la seconda *interval production test* (TP). La VE consiste in diversi trial in cui il compito del paziente è quello di stimare la durata della presentazione di un pallino rosso sullo schermo. Nella fase TP, invece, è il paziente a dover premere un pulsante quando pensa sia passato il tempo predeterminato. I risultati dello studio dimostrano che rispetto a soggetti di controllo sani, i pazienti pro-DLB tendono a sottostimare gli intervalli temporali mentre i pazienti MCI-AD li sovrastimano.

5.11. TEST DI SCREENING PER LA VALUTAZIONE DEL FUNZIONAMENTO COGNITIVO GLOBALE

Frequentemente, il primo step nello svolgimento di una valutazione neuropsicologica è la somministrazione di un test rapido di screening che valuti le capacità cognitive globali del soggetto, in grado di segnalare anche la presenza di un possibile deterioramento cognitivo. Gli studi compresi nella presente revisione sistematica hanno fatto uso del MMSE, ACE-R, MoCA, CAMCOG-R e CASI. La tabella 10 riporta i risultati dei test presi in esame.

5.11.1. MMSE

Il Mini Mental State Examination (MMSE) è stato somministrato in venticinque studi su 32 complessivi. La funzionalità di questa valutazione globale consiste nel discriminare pazienti pro-DLB da pazienti sani e da pazienti con demenza. Rispetto ai pro-DLB, i pazienti sani ottengono punteggi più alti mentre pazienti in fasi successive ad MCI ottengono punteggi

inferiori. Alcuni studi (Kobayashi et al, 2023; Ting et al, 2023) evidenziano punteggi maggiori per i pazienti pro-DLB rispetto a quelli MCI-AD.

5.11.2. ACE-R

Gli studi che hanno adoperato l'ACE-R sono sette (Hamilton et al, 2021 A; Donaghy et al, 2022; Donaghy et al, 2018; Ciafone et al, 2022; Querry et al, 2023; Revie et al, 2020; Hamilton et al, 2021 B); i risultati sono in linea con quanto detto in riferimento ai risultati del MMSE.

5.11.3. ROTTERDAM CAMBRIDGE COGNITION EXAMINATION (CAMCOG-R)

Questo test è stato utilizzato solamente da Sadiq (Sadiq et al, 2017), che riporta prestazioni peggiori della popolazione MCI-AD rispetto a quella pro-DLB.

5.11.4. MoCA

Anche il test MoCA è stato somministrato solamente in uno degli studi selezionati (Galvin et al, 2021) il quale ha evidenziato capacità discriminatoria del test tra pazienti in fase prodromica di AD o DLB e pazienti sani.

5.11.5. COGNITIVE ABILITY SCREENING INSTRUMENT (CASI)

Pai (Pai et al, 2021) è l'unico autore ad aver utilizzato questo test come misura globale del livello cognitivo del soggetto. Il CASI risulta particolarmente utile nel riconoscere pazienti MCI-

AD che ottengono prestazioni peggiori sia di pazienti pro-DLB che di individui sani. Non discrimina invece tra pazienti pro-DLB e HC.

Tabella 10. Test di valutazione del funzionamento cognitivo globale

TEST	POPOLAZIONE TARGET	POPOLAZIONE CONTROLLO	RISULTATI	AUTORE
MMSE	14 MCI-LB	38 MCI-AD 46 HC	MCI-LB>MCI-AD MCI-LB=HC	Kobayashi et al, 2023
	27 DLB (DLB+MCI-DLB)	47 AD (AD+MCI-AD) 49 HC	DLB>AD DLB=HC	Yamada et al, 2022
	25 pro-DLB	28 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 A
	111 pro-DLB	501 MCI-AD	Pro-DLB>MCI-AD	Ting et al, 2023
	20 poss. pro-DLB 43 prob. pro-DLB	34 HC 40 MCI-AD	Pro-DLB<HC	Hamilton et al, 2021 A
	12 poss. MCI-LB 41 prob. MCI-LB	23 MCI-AD	MCI-LB=MCI-AD	Hamilton et al, 2021 B
	28 pro-DLB	27 MCI-AD 31 DLB 54 AD 33 HC	Pro-DLB>AD Pro-DLB>DLB	Blanc et al, 2015
	30 MCI-DLB	23 MCI-AD	MCI-DLB=MCI-AD	Cagnin et al, 2015 B
	14 MCI-DLB	57 MCI-AD 53 DLB 100 AD 5 VaD 10 FTD 9 altro	MCI-DLB=MCI-AD	Galvin, 2015
	28 prob. pro-DLB	30 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2022

	26 prob. DLB+pro-DLB	19 HC	DLB<HC	Falque et al, 2022
	41 pro-DLB	24 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2018
	44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Ciafone et al, 2022
	18 pro-DLB	32 MCI-AD 45 MCI stabile	Pro-DLB=MCI-AD	Yoon et al, 2015
	93 DLB (prod. a moderato)	28 HC	Pro-DLB<HC	Botzung et al, 2019
	67 poss. pro-DLB DLBposs. pro-DLB	56 MCI-PD	Pro-DLB<MCI-PD	Wright et al, 2023
	148 pro-DLB	469 no symptom 275 1 symptom	Pro-DLB<no symptom	Blanc et al, 2022
	9 pro-DLB	12 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Jicha et al, 2010
	21 pro-DLB	107 MCI-AD 164 MCI stabile	Pro-DLB=MCI	Sadiq et al, 2017
	19 pro-DLB	25 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Bussè et al, 2018
	11 VLOSLP+LB	23 VLOSLP-LB	VLOSLP+LB=VLOSLP-LB	Kanemoto H et al, 2022
	20 pro-DLB	46 MCI-PD	Pro-DLB=MCI-PD	Yoon et al, 2014
	23 poss. pro-DLB	36 HC 32 MCI-AD	Pro-DLB<HC	Kim et al, 2018

	49 pro-DLB	162 MCI-AD 116 MCI stabile	Pro-DLB=MCI-AD	Ferman et al, 2013
	73 pro-DLB	124 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Van De Beek et al, 2020
ACE-R	12 poss MCI-LB 41 prob MCI-LB	23 MCI-AD	MCI-LB=MCI-AD	Hamilton et al, 2021 A
	28 prob. pro-DLB	30 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2022
	41 pro-DLB	24 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Donaghy et al, 2018
	44 prob. pro-DLB	34 HC 39 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD	Ciafone et al, 2022
	91 DLB (pro- DLB+mild DLB)	18 HC 28 AD 15 DLB+AD	DLB<HC DLB=DLB+AD=AD	Querry et al, 2023
	37 prob. pro-DLB 12 poss. pro- DLB poss. pro-DLB	50 HC	Pro-DLB<HC	Revie et al, 2020
	20 poss. pro- DLB poss. pro-DLB 43 prob. pro-DLB	34 HC 40 MCI-AD	Pro-DLB=MCI-AD Pro-DLB<HC	Hamilton et al, 2021 B
MoCA	22 pro-DLB	70 AD 110 DLB 79 MCI-AD	pro-DLB=MCI- AD<HC	Galvin et al, 2021
CAMCOG- R	21 pro-DLB	107 MCI-AD 164 MCI stabile	MCI-AD<Pro- DLB<MCI stabile	Sadiq et al, 2017
CASI	30 Pro-DLB	40 MCI-AD 47 HC	Pro-DLB>MCI-AD Pro-DLB=HC	Pai et al, 2021

pro-DLB: prodromal DLB; poss.pro-DLB: possible prodromal DLB; prob.pro-DLB: probable prodromal DLB; DLB: Dementia with Lewy Bodies; MCI-AD: Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease; AD: Alzheimer's disease; VaD: Vascular Dementia; HC: Healthy Controls; FTD: Fronto Temporal Dementia; VLOSLP+LB: Very Late Onset Schizophrenia Like Psychosis with Lewy bodies; VLOSLP+LB: Very Late Onset Schizophrenia Like Psychosis without Lewy bodies

6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Sulla base dei risultati degli studi analizzati, è stato possibile definire un profilo cognitivo caratteristico e specifico dei pazienti affetti da demenza a corpi di Lewy in fase prodromica. I domini cognitivi maggiormente compromessi risultano essere le funzioni esecutive, l'attenzione e le abilità derivanti dall'interazione tra i due domini sopracitati. Inoltre, risultano compromesse la memoria di lavoro e le abilità visuo-percettive, in maniera differente a seconda del sottodominio: è stata evidenziata un'importante compromissione di quello visuo costruttivo, seguito da quello visuo spaziale e infine da quello visuo percettivo. Attraverso i test somministrati è stato invece possibile notare che la memoria e il linguaggio sono domini che rimangono essenzialmente inalterati nelle prime fasi della malattia.

Le funzioni alterate a causa della malattia rispecchiano in modo preciso i primi sviluppi neuropatologici di essa; queste funzioni sono proprie di loci coinvolti dal progressivo accumulo della proteina α -SIN e, quindi, dai corpi di Lewy. È riconosciuto dalla letteratura (Braak et al, 2003) che il percorso seguito dall'accumulo di neuriti di Lewy (precursori dei corpi) durante le prime fasi del processo (stadio I e II di Braak) colpisca il tronco encefalico ed in particolar modo le cellule della zona reticolare intermedia e i nuclei gigantocellulari. La formazione reticolare (Garcia-Rill et al, 2013) sembra giocare un ruolo importante nel mantenimento dello stato di vigilanza del soggetto e nell'attivazione necessaria alla corretta ricezione di stimoli esterni (arousal), permettendo, quindi, diverse funzionalità tipiche dell'attenzione. Il danno determinato a livello della formazione reticolare è quindi in parte responsabile dei deficit di attenzione che si manifestano anche nelle fasi precoci della malattia, come già noto nella comunità scientifica (McKeith et al, 2020) e confermato dagli studi analizzati in questa revisione.

Nelle fasi successive, il progredire della patologia determina il deterioramento di alcuni circuiti cerebrali. In particolar modo l'accumulo di α -SIN raggiunge e danneggia l'area tegmentale ventrale del mesencefalo, area in cui ha origine la via dopaminergica mesocorticale, che collega questa struttura con la corteccia prefrontale (Chinta et al, 2005). Clinicamente il deterioramento di questo *pathway* si manifesta sotto forma di disfunzioni esecutive (Diamond, 2013), presenti anche nei pazienti esaminati dagli studi inclusi.

Risulta danneggiata dalla presenza di corpi di Lewy anche la substantia nigra (Braak et al, 2003) con conseguente disfunzione dei circuiti nigro-striatali. La deplezione dopaminergica che ne consegue probabilmente condiziona il corretto funzionamento dello striato e delle sue connessioni con la corteccia frontale, determinando un deficit della working memory e delle funzioni attentivo-esecutive che si basano proprio sul circuito fronto-striatale (Cools & D'Esposito, 2009).

La malattia a corpi di Lewy, oltre alle strutture e circuiti citati precedentemente, nel corso della sua evoluzione colpisce anche diverse aree corticali. In particolare, il progressivo deterioramento delle aree occipitali e parieto-occipitali potrebbe essere responsabile della comparsa dei deficit percettivi legati al dominio visivo, come dimostrato dai risultati dei test presi in esame nel contesto della revisione. Inoltre, verosimilmente vi è anche un coinvolgimento della via visiva ventrale, che collega la corteccia visiva primaria a quella infero-temporale: questa alterazione potrebbe spiegare la precoce comparsa di pareidolie nei pazienti affetti da DLB in fase prodromica, sintomo che potrebbe anticipare l'esordio delle allucinazioni visive, tipiche dei pazienti con demenza a corpi di Lewy in fase conclamata.

Dall'analisi degli studi presi in considerazione sono emersi 40 test impiegati nella pratica clinica per la valutazione di pazienti affetti da patologie neurodegenerative in fase prodromica

o di MCI. Di questi, 8 sono normalmente divisi in più subtest che indagano funzioni diverse e quindi, considerandole singolarmente, il numero di test aumenta a 61. La presente review sistematica mostra che il test neuropsicologico più utilizzato sinora è il letter verbal fluency test, impiegato in 18 studi, seguito dal trail making test A e B, utilizzati rispettivamente 17 e 15 volte. Altre prove particolarmente ricorrenti sono il category verbal fluency test e il digit span backward, entrambe somministrate in 12 studi. Tuttavia, la frequenza d'utilizzo di questi test non sembra essere associata necessariamente ad un'utilità diagnostica: in altre parole, i test che valutano le fluenze verbali non sono risultati rilevanti nel differenziare i pazienti pro-DLB da soggetti cognitivamente sani e altre popolazioni di pazienti, mentre le prestazioni dei pazienti pro-DLB nei TMT A e B appaiono costantemente peggiori rispetto ai controlli sani, ma questi test non sembrano in grado di discriminare tra pro-DLB e declino cognitivo lieve dovuto ad altre eziologie. Complessivamente, sia i test che valutano le fluenze verbali che il TMT possiedono scarse specificità e sensibilità per l'identificazione dei pazienti in fase prodromica di DLB. Le due parti del TMT risultano compromesse rispetto ad altre popolazioni di pazienti, seppure entrambe le parti del TMT si mostrino sufficientemente sensibili da identificare pazienti in fasi iniziali di demenza, senza però distinguerne l'eziologia. Per quanto riguarda il digit span backward, questo risulta essere molto utile nell'identificazione di pazienti pro-DLB, in quanto è particolarmente efficace nel valutare i deficit di memoria di lavoro, tratto caratteristico di questi pazienti.

Meritano particolare attenzione i test che valutano i domini cognitivi maggiormente compromessi nella DLB che, come evidenziato attraverso questa revisione, risultano molto utili nel definire il profilo del paziente anche in fase prodromica. Tra questi, nell'ambito delle funzioni esecutive si sottolinea la specificità diagnostica della Frontal Assessment Battery e

soprattutto del digit symbol substitution test e del test di Stroop; in riferimento al dominio attentivo, l'unico test particolarmente sensibile è l'AX CPT.

Più articolato è il discorso inerente alle abilità visuo percettive, spaziali e costruttive: fatta eccezione per il clock drawing test, tutti i test presi in considerazione mostrano una buona potenza discriminativa tra pazienti affetti da DLB in fase prodromica e controlli sani o popolazioni di pazienti con MCI dovuto ad altra eziologia. Tra tutti, assumono particolare rilevanza la copia della figura complessa di Rey, la VOSP e il test delle pareidolie.

In conclusione, sulla base dei risultati raccolti nel corso della revisione, è possibile suggerire che una batteria neuropsicologica sensibile per l'identificazione di soggetti affetti da DLB in fase prodromica debba includere test che valutino le funzioni attentivo-esecutive e visuo spaziali. Tra i test attualmente esistenti, la batteria potrebbe includere la frontal Assessment Battery, test di Stroop, digit span backward, la copia della figura complessa di Rey (o della figura di Taylor), il digit symbol substitution test, il test delle pareidolie e la VOSP. Tuttavia, se ulteriori studi confermeranno che questi sono i domini precocemente alterati nella DLB, sarà possibile la validazione e standardizzazione di test creati *ad hoc* per questa tipologia di pazienti al fine di identificarli precocemente e garantire il corretto e precoce inquadramento diagnostico.

BIBLIOGRAFIA

1. Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N. & Braak, E. (2003) *Neurobiol. Aging*24,197–211
2. Gomez-Tortosa, E., Newell, K., Irizarry, M. C., Sanders, J. L. & Hyman, B. T. (2000)*Acta Neuropathol.*99,352–357
3. Roy, S. & Wolman, L. (1969) *Am. J. Pathol.*99,39–44
4. Arima, K., Ueda, K., Sunohara, N., Hirai, S. Izumiyama, Y., Tonzuka-Uehara, H. & Kawai, M. (1998) *Brain Res.*808,93–100.
5. Jellinger, K. A. (2003) *Acta Neuropathol. (Berlin)*106,191–201
6. Parkkinen, L., Kauppinen, T., Pirttila, T., Autere, J. M. & Alafuzoff, I. (2005)*Ann. Neurol.*57,82–91
7. Shults, C. W. (2006). Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(6), 1661-1668.
8. Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2015). Lewy body dementias. *The Lancet*, 386(10004), 1683-1697.
9. McKeith, I. G. (2002). Dementia with Lewy bodies. *The British Journal of Psychiatry*, 180(2), 144-147.
10. Weiner, M. F. (1999) Dementia associated with Lewy bodies. *Archives of Neurology*, 56, 1441–1442
11. Duignan, J. A., Haughey, A., Kinsella, J. A., & Killeen, R. P. (2021, May). Molecular and anatomical imaging of dementia with Lewy bodies and frontotemporal lobar degeneration. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 51, No. 3, pp. 264-274). WB Saunders.

12. Outeiro, T. F., Koss, D. J., Erskine, D., Walker, L., Kurzawa-Akanbi, M., Burn, D., ... & McKeith, I. (2019). Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Molecular neurodegeneration*, *14*(1), 1-18.
13. Armstrong, M. J. (2021). Advances in dementia with Lewy bodies. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, *14*, 17562864211057666.
14. McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., ... & Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, *89*(1), 88-100
15. McKeith, I. G., Ferman, T. J., Thomas, A. J., Blanc, F., Boeve, B. F., Fujishiro, H., ... & prodromal DLB Diagnostic Study Group. (2020). Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *94*(17), 743-755.
16. Savica R, Beach TG, Hentz JG, et al. Lewy body pathology in Alzheimer's disease: clinicopathological prospective study. *Acta Neurol Scand* 2019; *139*: 76–81
17. Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, et al. Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2013; *81*:2032–2038
18. Donaghy PC, Taylor JP, O'Brien JT, et al. Neuropsychiatric symptoms and cognitive profile in mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Psychol Med* 2018; *48*:2384–2390.
19. Vardy E, Holt R, Gerhard A, Richardson A, Snowden J, Neary D. History of a suspected delirium is more common in dementia with Lewy bodies than Alzheimer's disease: a retrospective study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; *29*:178–181
20. Cagnin A, Busse C, Gardini S, et al. Clinical and cognitive phenotype of mild cognitive impairment evolving to dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015; *5*:442–449.

21. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain* 2019; 142:744–759
22. FitzGerald JM, Perera G, Chang-Tave A, et al. The incidence of recorded delirium episodes before and after dementia diagnosis: differences between dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease. *J Am Med Dir Assoc* 2019; 20:604–609
23. Fujishiro H, Nakamura S, Sato K, Iseki E. Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15:817–826
24. Wilson, J. E., Mart, M. F., Cunningham, C., Shehabi, Y., Girard, T. D., MacLulich, A. M., ... & Ely, E. W. (2020). Delirium. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 90.
25. Yodofsky SC, Hales RE. *The American psychiatric press textbook of neuropsychiatry*. Washington, DC: APA Press, 1992.
26. Abelli, M., Pini, S., Martinelli, R., & Forfori, F. (2019). Delirium: a reappraisal of clinical characteristics and treatment perspectives after the transition from the DSM-IV to the DSM-5. *Rivista di Psichiatria*, 54(5), 218-223.
27. Pandharipande, P. P. et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N. Engl. J. Med.* 369, 1306–1316 (2013).
28. Cole, M. G. et al. Partial and no recovery from delirium in older hospitalized adults: frequency and baseline risk factors. *J. Am. Geriatr. Soc.* 63, 2340–2348 (2015).
29. Murray ME, Ferman TJ, Boeve BF, et al. MRI and pathology of REM sleep behavior disorder in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2013; 81:1681–1689.
30. Gore RL, Vardy E, O’Brien JT. Delirium and dementia with Lewy bodies: distinct diagnoses or part of the same spectrum? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86:50–59

31. Thaipisuttikul P, Lobach I, Zweig Y, Gurnani A, Galvin JE. Capgras syndrome in dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr* 2013; 25:843–849.
32. Takahashi S, Mizukami K, Arai T, et al. Ventilatory response to hypercapnia predicts dementia with Lewy bodies in late-onset major depressive disorder. *J Alzheimers Dis* 2016; 50:751–758
33. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson’s disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1600–11
34. Schenck CH, Montplaisir JY, Frauscher B, Hogl B, Gagnon JF, Postuma R, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy—a consensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group. *Sleep Med* 2013b; 14: 795–806
35. Hogl B, Stefani A, Videnovic A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration—an update. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 40–55.
36. Kang SH, Yoon IY, Lee SD, Han JW, Kim TH, Kim KW. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep* 2013; 36: 1147–52
37. Wing YK, Li SX, Mok V, Lam SP, Tsoh J, Chan A, et al. Prospective outcome of rapid eye movement sleep behaviour disorder: psychiatric disorders as a potential early marker of Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 470–2
38. Valencia Garcia S, Brischoux F, Clement O, Libourel PA, Arthaud S, Lazarus M, et al. Ventromedial medulla inhibitory neuron inactivation induces REM sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Nat Commun* 2018; 9: 504.

39. Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G. M., Hardy, J., Leverenz, J. B., Del Tredici, K., Wszolek, Z. K., & Litvan, I. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: Refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurology*, 8(12), 1150-1157
40. Onofrj, M., Taylor, J. P., Monaco, D., Franciotti, R., Anzellotti, F., Bonanni, L., Onofrj, V., & Thomas, A. (2013). Visual hallucinations in PD and lewy body dementias: old and new hypotheses. *Behavioural Neurology*, 27(4), 479-493
41. Collerton, D., Perry, E., & McKeith, I. (2005). Why people see things that are not there: A novel perception and attention deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behavioral and Brain Sciences*, 28(6), 737-757
42. Shine, James M., Halliday, G. M., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2011). Visual misperceptions and hallucinations in Parkinson's disease: Dysfunction of attentional control networks? *Movement Disorders*, 26(12), 2154-2159
43. Mori, E., Shimomura, T., Fujimori, M., Hirono, N., Imamura, T., Hashimoto, M., Tanimukai, S., Kazui, H., & Hanihara, T. (2000). Visuo-perceptual impairment in dementia with lewy bodies. *Archives of Neurology*, 57(4), 489
44. Mosimann, U. P., Mather, G., Wesnes, K. A., O'Brien, J. T., Burn, D. J., & McKeith, I. G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 63(11), 2091-2096
45. Cagnin, A., Gnoato, F., Jelcic, N., Favaretto, S., Zarantonello, G., Ermani, M., & Dam, M. (2013). Clinical and cognitive correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(5), 505-510

46. Pezzoli, S., Cagnin, A., Bandmann, O., & Venneri, A. (2017). Structural and functional neuroimaging of visual hallucinations in lewy body disease: A systematic literature review. *Brain Sciences*, 7(7).
47. Collerton, D., Perry, E., & McKeith, I. (2005). Why people see things that are not there: A novel perception and attention deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behavioral and Brain Sciences*, 28(6), 737-757
48. Pezzoli, S., Cagnin, A., Busse, C., Zorzi, G., Fragiaco, F., Bandmann, O., & Venneri, A. (2021). Cognitive correlates and baseline predictors of future development of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies. *Cortex*, 142, 74-83.
49. Hamilton, J. M., Landy, K. M., Salmon, D. P., Hansen, L. A., Masliah, E., & Galasko, D. (2012). Early visuospatial deficits predict the occurrence of visual hallucinations in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 20(9), 773-781
50. Pezzoli, S., & Venneri, A. (2021). Neuroimaging findings in patients with hallucinations: Evidence from neurodegenerative and psychiatric conditions. In *PET and SPECT in psychiatry* (pp.555-587). Springer International Publishing
51. Ferman, T. J., Smith, G. E., Kantarci, K., Boeve, B. F., Pankratz, V. S., Dickson, D. W., ... & Petersen, R. C. (2013). Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 81(23), 2032-2038
52. Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, Johnson K, Cha R, Ivnik RJ, Tangalos EG, Boeve BF, Knopman DS, Braak H, Petersen RC: Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol* 2006, 63:674–681

53. D'Antonio, F., Boccia, M., Di Vita, A. et al. Visual hallucinations in Lewy body disease: pathophysiological insights from phenomenology. *J Neurol* 269, 3636–3652 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00415-022-10983-6>
54. Emmert, N. A., Reiter, K. E., Butts, A., Janecek, J. K., Agarwal, M., Franczak, M., ... & Umfleet, L. G. (2022). Hippocampal volumes in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment types using two common methods of MCI classification. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 28(4), 391-400.
55. Csukly, G., Sirály, E., Fodor, Z., Horváth, A., Salacz, P., Hidasi, Z., ... & Szabó, Á. (2016). The differentiation of amnesic type MCI from the non-amnesic types by structural MRI. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 52.
56. Vincent, J. L., Snyder, A. Z., Fox, M. D., Shannon, B. J., Andrews, J. R., Raichle, M. E., et al. (2006). Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *J. Neurophysiol.* 96, 3517–3531
57. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017 Jul

- 4;89(1):88-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28592453; PMCID: PMC5496518.
58. Yoshita M, Arai H, Arai H, et al. Diagnostic accuracy of I-123-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies: a multicenter study. *PLoS One* 2015;10: e0120540
 59. Tiraboschi P, Corso A, Guerra UP, et al. (123) I-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane single photon emission computed tomography and (123) I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from other dementias: a comparative study. *Ann Neurol* 2016; 80:368–378.
 60. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Booij J, Darcourt J, Padovani A, Giubbini R, Bonuccelli U, Volterrani D, Holmes C, Kemp P, Tabet N, Meyer I, Reiningner C; DLB Study Group. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2007 Apr;6(4):305-13. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70057-1. PMID: 17362834.
 61. Sean J. Colloby, Shane McParland, John T. O'Brien, Johannes Attems, Neuropathological correlates of dopaminergic imaging in Alzheimer's disease and Lewy body dementias, *Brain*, Volume 135, Issue 9, September 2012, Pages 2798–2808, <https://doi.org/10.1093/brain/aws211>
 62. Donnemiller E, Heilmann J, Wenning GK, Berger W, Decristoforo C, Moncayo R, et al. Brain perfusion scintigraphy with 99mTc-HMPAO or 99mTc-ECD and 123I-beta-CIT single-photon emission tomography in dementia of the Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 1997, vol. 24(pg. 320-5)

63. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lin SC, Benarroch EE, Schmeichel AM, Ahlskog JE, Caselli RJ, Jacobson S, Sabbagh M, Adler C, Woodruff B, Beach TG, Iranzo A, Gelpi E, Santamaria J, Tolosa E, Singer C, Mash DC, Luca C, Arnulf I, Duyckaerts C, Schenck CH, Mahowald MW, Dauvilliers Y, Graff-Radford NR, Wszolek ZK, Parisi JE, Dugger B, Murray ME, Dickson DW. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med.* 2013 Aug;14(8):754-62. doi: 10.1016/j.sleep.2012.10.015. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23474058; PMCID: PMC3745815
64. Thomas AJ, Donaghy P, Roberts G, et al. Diagnostic accuracy of dopaminergic imaging in prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychol Med* 2018:1–7.
65. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2011; 77:875–882
66. Matteo Cesari, Anna Heidebreder, Erik K St. Louis, Friederike Sixel-Döring, Donald L Bliwise, Luca Baldelli, Frederik Bes, Maria Livia Fantini, Alex Iranzo, Stine Knudsen-Heier, Geert Mayer, Stuart McCarter, Jiri Nepozitek, Milena Pavlova, Federica Provini, Joan Santamaria, Jun-Sang Sunwoo, Aleksandar Videnovic, Birgit Högl, Poul Jennum, Julie A E Christensen, Ambra Stefani, for the International RBD Study Group, Video-polysomnography procedures for diagnosis of rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) and the identification of its prodromal stages: guidelines from the International RBD Study Group, *Sleep*, Volume 45, Issue 3, March 2022, zsab257, <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab257>

67. Berry RB, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications: Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020
68. Stefani A, et al. A prospective video-polysomnographic analysis of movements during physiological sleep in 100 healthy sleepers. *Sleep*. 2015;38 (9):1479–1487. doi:10.5665/sleep.4994.
69. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S, Onofri M. EEG comparisons in early Alzheimers disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain* 2008;131:690–705.
70. Bonanni L, Perfetti B, Bifulchetti S, et al. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging* 2015;36:434–445.
71. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, et al.. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimers disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain* 2009; 132:195–203.
72. Murray ME, Ferman TJ, Boeve BF, Przybelski SA, Lesnick TG, Liesinger AM, Senjem ML, Gunter JL, Preboske GM, Lowe VJ, Vemuri P, Dugger BN, Knopman DS, Smith GE, Parisi JE, Silber MH, Graff-Radford NR, Petersen RC, Jack CR Jr, Dickson DW, Kantarci K. MRI and pathology of REM sleep behavior disorder in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2013 Nov 5;81(19):1681-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000435299. 57153. F 0. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24107861; PMCID: PMC3812105.

73. Kantarci K, Lesnick T, Ferman TJ, et al. Hippocampal volumes predict risk of dementia with Lewy bodies in mild cognitive impairment. *Neurology* 2016;87: 2317–2323
74. Blanc F, Colloby SJ, Cretin B, et al. Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8:31
75. Toledo JB, Cairns NJ, Da X, et al. Clinical and multimodal biomarker correlates of ADNI neuropathological findings. *Acta Neuropathol Commun* 2013; 1:65. [10.1186/2051-5960-1-65](https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-65)
76. Surendranathan A, O’Brien JT. Clinical imaging in dementia with Lewy bodies. *Evid Based Ment Health* 2018; 21:61–65
77. Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, Best R, Jones G, Saling M, Bradshaw J, Merory J, Woodward M, Hopwood M, Rowe CC. The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. (2009) *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine.* 50 (10): 1638-45.
78. Godefroy O, Martinaud O, Narme P, Joseph PA, Mosca C, Lhommée E, Meulemans T, Czernecki V, Bertola C, Labauge P, Verny M. Dysexecutive disorders and their diagnosis: a position paper. *Cortex.* 2018;109: 322–335. doi: [10.1016/j.cortex.2018.09.026](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.09.026).
79. Hurtado-Pomares M, Carmen Terol-Cantero M, Sánchez-Pérez A, Peral-Gómez P, Valera-Gran D, Navarrete-Muñoz EM. The frontal assessment battery in clinical practice: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33: 237–251. doi: [10.1002/gps.4751](https://doi.org/10.1002/gps.4751)

80. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621–1626.
81. Baddeley, A. (2002). Fractionating the central executive. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function* (pp. 246–260). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195134971.003.0016>
82. Andrés P. Frontal cortex as the central executive of working memory: time to revise our view. *Cortex*. 2003 Sep-Dec;39(4-5):871-95. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70868-2. PMID: 14584557.
83. Nyhus E, Barceló F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain Cogn*. 2009 Dec;71(3):437-51. doi: 10.1016/j.bandc.2009.03.005. Epub 2009 Apr 17. PMID: 19375839.
84. Shallice T, Stuss DT, Picton TW, Alexander MP, Gillingham S. Mapping task switching in frontal cortex through neuropsychological group studies. *Front Neurosci*. 2008 Jul 7;2(1):79-85. doi: 10.3389/neuro.01.013.2008. PMID: 18982110; PMCID: PMC2570079.
85. Shallice, T. (1994). Multiple levels of control processes. In C. Umiltà & M. Moscovitch (Eds.), *Attention and performance 15: Conscious and nonconscious information processing* (pp. 395–420). The MIT Press
86. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*. 2000 Nov 1; 4(11):417-423. doi: 10.1016/s1364-6613(00)01538-2. PMID: 11058819.
87. Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Part. B*, 298, 199-209.

88. Ballard C, McKeith I, Burn D, Harrison R, O'Brien J, Lowery K, Campbell M, Perry R, Ince P. The UPDRS scale as a means of identifying extrapyramidal signs in patients suffering from dementia with Lewy bodies. *Acta Neurol Scand*. 1997 Dec;96(6):366-71. doi: 10.1111/j.1600-0404.1997.tb00299.x. PMID: 9449473.
89. Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia with Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016 Apr;22(2 Dementia):435-63. doi: 10.1212/CON.0000000000000309. PMID: 27042903; PMCID: PMC5390937.
90. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30:1591–1599.
91. Boeve BF, Dickson DW, Duda JE, Ferman TJ, Galasko DR, Galvin JE, Goldman JG, Growdon JH, Hurtig HI, Kaufer DI, Kantarci K, Leverenz JB, Lippa CF, Lopez OL, McKeith IG, Singleton AB, Taylor A, Tsuang D, Weintraub D, Zabetian CP (2016) Arguing against the proposed definition changes of PD. *Mov Disord* 31:1619–1622
92. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate from AD and normal aging. *Neurology* 2004; 62:181–187
93. Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Apr;125(4):615-650. doi: 10.1007/s00702-017-1821-9. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29222591.
94. Hamilton JM, Landy KM, Salmon DP, Hansen LA, Masliah E, Galasko D. Early visuospatial deficits predict the occurrence of visual hallucinations in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20:773–781

95. Jellinger KA. Mild cognitive impairment in dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023 Dec; 130(12):1491-1508. doi: 10.1007/s00702-023-02670-1. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37418039.
96. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Feb 5;113(5):61-9. doi: 10.3238/arztebl.2016.0061. PMID: 26900156; PMCID: PMC4782269
97. Jeffrey L Cummings, Fluctuations in cognitive function in dementia with Lewy bodies, *The Lancet Neurology*, Volume 3, Issue 5, 2004, Page 266, ISSN 1474-4422, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00728-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00728-8).
98. Walker, M., Ayre, G., Cummings, J., Wesnes, K., McKeith, I., O'Brien, J., & Ballard, C. (2000). The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale: Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *British Journal of Psychiatry*, 177(3), 252-256. doi:10.1192/bjp.177.3.252
99. Ffytche, D.H., 2008. The hodology of hallucinations. *Cortex* 44, 1067–1083.
100. Barba L, Paolini Paoletti F, Bellomo G, Gaetani L, Halbgebauer S, Oeckl P, Otto M, Parnetti L. Alpha and Beta Synucleins: From Pathophysiology to Clinical Application as Biomarkers. *Mov Disord*. 2022 Apr;37(4):669-683. doi: 10.1002/mds.28941. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35122299; PMCID: PMC9303453.
101. Carrarini C, Calisi D, De Rosa MA, Di Iorio A, D'Ardes D, Pellegrino R, Gazzina S, Pilotto A, Arighi A, Carandini T, Cagnin A, Mozzetta S, Gallucci M, Bonifati DM, Costa C, D'Antonio F, Bruno G, Cipollone F, Babiloni C, Padovani A, Onofri M, Bonanni L. QEEG abnormalities in cognitively unimpaired patients with delirium. *J Neurol Neurosurg*

- Psychiatry. 2023 Mar; 94(3):251-254. doi: 10.1136/jnnp-2022-330010. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36261290; PMCID: PMC9985751.
102. McKeith I. Dementia with Lewy bodies. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004 Sep;6(3):333-41. doi: 10.31887/DCNS.2004.6.3/imckeith. PMID: 22033743; PMCID: PMC3181810.
103. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65:1863-1872. doi: 10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1
104. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:1689-1707. doi: 10.1002/mds.21507
105. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-9. doi: 10.1017/s1041610297004717. PMID: 9447429.
106. Payne S, Shofer JB, Shutes-David A, Li G, Jankowski A, Dean P, Tsuang D. Correlates of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Dementia with Lewy Bodies: Data from the National Alzheimer's Coordinating Center. *J Alzheimers Dis*. 2022;86(4):1643-1654. doi: 10.3233/JAD-215428. PMID: 35213374; PMCID: PMC9536845.
107. Ganguly U, Singh S, Pal S, Prasad S, Agrawal BK, Saini RV, Chakrabarti S. Alpha-Synuclein as a Biomarker of Parkinson's Disease: Good, but Not Good Enough. *Front Aging Neurosci*. 2021 Jul 8;13:702639. doi: 10.3389/fnagi.2021.702639. PMID: 34305577; PMCID: PMC8298029.

108. Rullier L, Matharan F, Barbeau EJ, Mokri H, Dartigues JF, Pérès K, Amieva H. Test du DMS 48 : normes chez les sujets âgés et propriétés de détection de la maladie d'Alzheimer dans la cohorte AMI [The DMS 48: norms and diagnostic proprieties for Alzheimer's disease in elderly population from the AMI cohort study]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2014 Sep;12(3):321-30. French. doi: 10.1684/pnv.2014.0486. PMID: 25245319.
109. Lindeboom J, Schmand B, Tulner L, Walstra G, Jonker C. Visual association test to detect early dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Aug;73(2):126-33. doi: 10.1136/jnnp.73.2.126. PMID: 12122168; PMCID: PMC1737993.
110. Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol*. 2012;63:1-29. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100422. Epub 2011 Sep 27. PMID: 21961947.
111. Mamiya Y, Nishio Y, Watanabe H, Shimomura T, Iizuka O, Mori E. The pareidolia test: a simple neuropsychological test measuring visual hallucination-like illusions. *PLoS One*. 2016;11:e0154713. doi: 10.1371/journal.pone.0154713.
112. Mervis CB, Robinson BF, Pani JR. Visuospatial construction. *Am J Hum Genet*. 1999 Nov;65(5):1222-9. doi: 10.1086/302633. PMID: 10521286; PMCID: PMC1288273.
113. Bézy, C., Renard, A., & Pariente, J. (2016). GRÉMOTS: évaluation du langage dans les pathologies neurodégénératives. De Boeck supérieur.
114. Stasenko A, Jacobs DM, Salmon DP, Gollan TH. The Multilingual Naming Test (MINT) as a Measure of Picture Naming Ability in Alzheimer's Disease. *J Int Neuropsychol Soc*.

- 2019 Sep;25(8):821-833. doi: 10.1017/S1355617719000560. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31248465; PMCID: PMC6757330.
115. Zomeran, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). *Clinical neuropsychology of attention*. Oxford University Press, USA.
116. Conners, C.K. (1985). The computerized continuous performance test. *Psychopharmacology Bulletin*, 21, 891-892
117. Shallice T. *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: University Press 1988
118. Luria AR. *Higher cortical functions in man*. New York: Basic Books 1966
119. Chinta, S. J., & Andersen, J. K. (2005). Dopaminergic neurons. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37(5), 942-946.
120. Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, 64, 135-168.
121. Cools R, D'Esposito M. Dopaminergic modulation of flexible control in humans. In: BJORKLUND A, DUNNETT SB, IVERSEN LL, IVERSEN SD, editors. *Dopamine Handbook*. Oxford; Oxford University Press; 2009
122. Garcia-Rill E, Kezunovic N, Hyde J, Simon C, Beck P, Urbano FJ. Coherence and frequency in the reticular activating system (RAS). *Sleep Med Rev*. 2013 Jun;17(3):227-38. doi: 10.1016/j.smrv.2012.06.002. Epub 2012 Oct 6. PMID: 23044219; PMCID: PMC3615556.
123. Mosimann UP, Collerton D, Dudley R, Meyer TD, Graham G, Dean JL, Bearn D, Killen A, Dickinson L, Clarke MP, McKeith IG. A semi-structured interview to assess visual hallucinations in older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jul;23(7):712-8. doi: 10.1002/gps.1965. PMID: 18181237.

124. Folstein M.F., Folstein S., McHugh P.R., J. Psychiatr.Res;12:189-198, 1975
125. Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution a l'etude de la perception et de la memoire. Archives de psychologie.
126. Humphreys, G. W., & Riddoch, J. M. (1993). Birmingham object recognition battery.
127. Rapport, L. J., Millis, S. R., & Bonello, P. J. (1998). Validation of the Warrington theory of visual processing and the Visual Object and Space Perception Battery. Journal of clinical and experimental neuropsychology, 20(2), 211-220.
128. Garcia Basalo MM, Fernandez MC, Ojea Quintana M, Rojas JI, Garcia Basalo MJ, Bogliotti E, Campora N, Fernandez M, Berrios W, Cristiano E, Golimstok A. ALBA Screening Instrument (ASI): A brief screening tool for Lewy Body Dementia. Arch Gerontol Geriatr. 2017 May-Jun;70:67-75. doi: 10.1016/j.archger.2017.01.001. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28088604.
129. Kobayashi, M., Yamada, Y., Shinakwa, K., Nemoto, M., Ota, M., Nemoto, K., & Arai, T. (2023, July). Balance Measures Derived from Insole Sensor Differentiate Prodromal Dementia with Lewy Bodies. In 2023 IEEE International Conference on Digital Health (ICDH) (pp. 30-38). IEEE.
130. Yamada, Y., Kobayashi, M., Shinkawa, K., Nemoto, M., Ota, M., Nemoto, K., & Arai, T. (2022). Characteristics of drawing process differentiate Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Journal of Alzheimer's Disease, 90(2), 693-704.
131. Kanemoto, H., Satake, Y., Suehiro, T., Taomoto, D., Koizumi, F., Sato, S., ... & Ikeda, M. (2022). Characteristics of very late-onset schizophrenia-like psychosis as prodromal dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. Alzheimer's Research & Therapy, 14(1), 137.

132. Galvin, J. E., Chrisphonte, S., Cohen, I., Greenfield, K. K., Kleiman, M. J., Moore, C., ... & Tolea, M. I. (2021). Characterization of dementia with Lewy bodies (DLB) and mild cognitive impairment using the Lewy body dementia module (LBD-MOD). *Alzheimer's & dementia*, 17(10), 1675-1686.
133. Ting, S. K. S., Saffari, S. E., Hameed, S., Chiew, H. J., Ng, K. P., & Ng, A. S. (2023). Clinical characteristics of pathological confirmed prodromal dementia with Lewy bodies. *Journal of the Neurological Sciences*, 453, 120815.
134. Hamilton, C. A., Matthews, F. E., Donaghy, P. C., Taylor, J. P., O'Brien, J. T., Barnett, N., ... & Thomas, A. J. (2021). Cognitive decline in mild cognitive impairment with Lewy bodies or Alzheimer disease: A prospective cohort study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(3), 272-284.
135. Blanc, F., Colloby, S. J., Philippi, N., de Petigny, X., Jung, B., Demuynck, C., ... & Taylor, J. P. (2015). Cortical thickness in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a comparison of prodromal and dementia stages. *PloS one*, 10(6), e0127396.
136. Kim, M. S., Yoon, J. H., & Hong, J. M. (2018). Early differentiation of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: heart rate variability at mild cognitive impairment stage. *Clinical Neurophysiology*, 129(8), 1570-1578.
137. 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.
138. Galvin, J. E. (2015). Improving the clinical detection of Lewy body dementia with the Lewy body composite risk score. *Alzheimer's & dementia: diagnosis, assessment & disease monitoring*, 1(3), 316-324.

139. Donaghy, P. C., Ciafone, J., Durcan, R., Hamilton, C. A., Barker, S., Lloyd, J., ... & Thomas, A. J. (2022). Mild cognitive impairment with Lewy bodies: neuropsychiatric supportive symptoms and cognitive profile. *Psychological medicine*, 52(6), 1147-1155.
140. Falque, A., Jordanis, M., Landré, L., Loureiro de Sousa, P., Mondino, M., Furcieri, E., & Blanc, F. (2022). Neural basis of impaired narrative discourse comprehension in prodromal and mild dementia with lewy bodies. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 939973.
141. Donaghy, P. C., Taylor, J. P., T O'Brien, J., Barnett, N., Olsen, K., Colloby, S. J., ... & Thomas, A. J. (2018). Neuropsychiatric symptoms and cognitive profile in mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Psychological medicine*, 48(14), 2384-2390.
142. Ciafone, J., Thomas, A., Durcan, R., Donaghy, P. C., Hamilton, C. A., Lawley, S., ... & Gallagher, P. (2022). Neuropsychological impairments and their cognitive architecture in mild cognitive impairment (MCI) with Lewy bodies and MCI-Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 28(9), 963-973.
143. Yoon, J. H., Kim, M., Moon, S. Y., Yong, S. W., & Hong, J. M. (2015). Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a 5-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, 355(1-2), 174-179.
144. Botzung, A., Philippi, N., Noblet, V., Loureiro de Sousa, P., & Blanc, F. (2019). Pay attention to the basal ganglia: a volumetric study in early dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11, 1-9.
145. Wright, L. M., Donaghy, P. C., Burn, D. J., Taylor, J. P., O'Brien, J. T., Yarnall, A. J., ... & Lawson, R. A. (2023). Predicting cognitive decline using neuropsychiatric symptoms in

- prodromal Lewy body dementia: A longitudinal study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 113, 105762.
146. Blanc, F., Bouteloup, V., Paquet, C., Chupin, M., Pasquier, F., Gabelle, A., ... & Dufouil, C. (2022). Prodromal characteristics of dementia with Lewy bodies: baseline results of the MEMENTO memory clinics nationwide cohort. *Alzheimer's research & therapy*, 14(1), 96.
147. Jicha, G. A., Schmitt, F. A., Abner, E., Nelson, P. T., Cooper, G. E., Smith, C. D., & Markesbery, W. R. (2010). Prodromal clinical manifestations of neuropathologically confirmed Lewy body disease. *Neurobiology of aging*, 31(10), 1805-1813.
148. Sadiq, D., Whitfield, T., Lee, L., Stevens, T., Costafreda, S., & Walker, Z. (2017). Prodromal dementia with Lewy bodies and prodromal Alzheimer's disease: a comparison of the cognitive and clinical profiles. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(2), 463-470.
149. van de Beek, M., van Steenoven, I., van der Zande, J. J., Barkhof, F., Teunissen, C. E., van der Flier, W. M., & Lemstra, A. W. (2020). Prodromal dementia with Lewy bodies: clinical characterization and predictors of progression. *Movement Disorders*, 35(5), 859-867.
150. Hamilton, C. A., Gallagher, P., Ciafone, J., Barnett, N., Barker, S. A., Donaghy, P. C., ... & Thomas, A. J. (2023). Sustained attention in mild cognitive impairment with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1-7.

151. Bussè, C., Caffarra, P., Rossi, A., Zorzi, G., Fragiaco, F., Camporese, G., ... & Cagnin, A. (2018). Testing hippocampal memory in prodromal dementia with Lewy bodies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(2), 349-353.
152. Yoon, J. H., Lee, J. E., Yong, S. W., Moon, S. Y., & Lee, P. H. (2014). The mild cognitive impairment stage of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease: a comparison of cognitive profiles. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 28(2), 151-155.
153. Hamilton, C. A., Matthews, F. E., Allan, L. M., Barker, S., Cifone, J., Donaghy, P. C., ... & Thomas, A. J. (2021). Utility of the pareidolia test in mild cognitive impairment with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36(9), 1407-1414.
154. Revie, L., Hamilton, C. A., Cifone, J., Donaghy, P. C., Thomas, A., & Metzler-Baddeley, C. (2020). Visuo-perceptual and decision-making contributions to visual hallucinations in mild cognitive impairment in Lewy body disease: insights from a drift diffusion analysis. *Brain Sciences*, 10(8), 540.
155. Querry, M., Blanc, F., Bousiges, O., Philippi, N., Cretin, B., Demuynck, C., ... & Botzung, A. (2023). Memory Outcome in Prodromal and Mild Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, (Preprint), 1-16.
156. Pai, M. C., Yang, C. J., & Fan, S. Y. (2021). Time Perception in Prodromal Alzheimer's Dementia and in Prodromal Dementia With Lewy Bodies. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 728344.