



# Clinica delle demenze

## Clinical features of dementia

L. TREMOLIZZO, C. FERRARESE

Clinica Neurologica, Ospedale "S. Gerardo", Monza e Dipartimento di Neuroscienze e Tecnologie Biomediche, Università di Milano-Bicocca

**Parole chiave:** Demenza • Caratteristiche cliniche • Malattia di Alzheimer • Demenza frontotemporale • Demenza a corpi di Lewy

**Key words:** Dementia • Clinical features • Alzheimer's disease • Frontotemporal dementia • Dementia with Lewy bodies

La demenza viene definita come un disturbo acquisito su base organica delle funzioni intellettive che sono state in precedenza acquisite. Secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali-IV-Text Revision<sup>1</sup>, tali funzioni devono comprendere la memoria e almeno un'altra funzione tra: pensiero astratto, capacità critica, linguaggio (afasia) e orientamento spaziotemporale, il tutto con conservazione della vigilanza. Tali deficit devono interferire significativamente con il lavoro, le attività sociali o le relazioni con le altre persone, con un peggioramento rispetto al precedente livello funzionale, e non devono manifestarsi unicamente nel contesto di un delirium, per altro patologia estremamente frequente nell'anziano, specie se ospedalizzato.

Una classificazione clinica delle demenze è riportata in Tabella I. È possibile una distinzione in tre gruppi principali: (I) demenza associata a patologie internistiche (es. ipotiroidismo); (II) demenza nel contesto di una patologia del sistema nervoso che condiziona l'apparenza di altri segni neurologici (es. paralisi sopranucleare progressiva); (III) demenza come manifestazione clinica isolata (es. malattia di Alzheimer). Parallelamente è possibile proporre una classificazione in base al quadro neuropatologico sottostante al disturbo (Tab. II), distinguendo le amiloidopatie (malattia di Alzheimer e prioniche), dalle sinucleinopatie (demenza a corpi di Lewy, Parkinson-demenza), dalle taupatie (demenza frontotemporale associata al cromosoma 17, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione cortico-basale). Tale classificazione non si limita a rispecchiare unicamente le diversità degli inclusi riscontrati a livello neuropatologico, ma permette anche di definire i diversi *pathway* molecolari coinvolti, suggerendo così distinti bersagli proteici verso cui dirigere gli sforzi terapeutici presenti e futuri.

Prendendo in considerazione il primo gruppo, quello delle amiloidopatie, sicuramente la malattia di Alzheimer (M<sub>dA</sub>) riveste un ruolo di primo piano, essendo globalmente la principale causa di deterioramento cognitivo, dato ancor più vero quando si prende in considerazione la popolazione geriatrica. Pur avendo la sua massima incidenza nella fascia più anziana della popolazione, vi sono evidenze di ricerca tali per cui si ritiene di poter tracciare il percorso fisiopatologico di tale malattia fin da molti anni prima rispetto all'età dell'esordio clinico vero e proprio. La diagnosi di M<sub>dA</sub> viene infatti

**Tab. I.** Classificazione CLINICA delle demenze.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demenza associata a patologie internistiche:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– AIDS</li> <li>– Endocrinopatie (in particolare ipotiroidismo)</li> <li>– Carenze nutrizionali (in particolare di Vit. B12 e folati)</li> <li>– Severa insufficienza d'organo</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demenza associata ad altre patologie neurologiche:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Paralisi Sopranucleare Progressiva</li> <li>– Malattia di Parkinson</li> <li>– Demenza a corpi di Lewy</li> <li>– Corea di Huntington</li> <li>– Vasculopatia cerebrale</li> <li>– Sclerosi multipla</li> <li>– Malattia di Creutzfeldt-Jakob</li> <li>– Neoplasie cerebrali</li> <li>– Idrocefalo normoteso</li> <li>– Trauma cranico</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demenza come unica manifestazione patologica:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Malattia di Alzheimer</li> <li>– Demenze frontotemporali (malattia di Pick)</li> </ul> </li> </ul>

**Tab. II.** Classificazione neuropatologica delle demenze (Malattie da Accumulo).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiloidopatie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Malattia di Alzheimer (M<sub>dA</sub>)</li> <li>– Malattie da Prioni (CJD, GSS, FI, vCJD, kuru)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinucleinopatie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Demenza a corpi di Lewy (LBD)</li> <li>– Demenza associata alla malattia di Parkinson (PDD)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taupatie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Demenza di Pick</li> <li>– Demenza fronto-temporale con parkinsonismo legata al cromosoma 17 (FTDP-17)</li> <li>– Paralisi sopranucleare progressiva (PSP)</li> <li>– Degenerazione corticobasale (CBGD)</li> </ul> </li> </ul>

generalmente formulata quando il paziente si trova già in fase di malattia conclamata, anche se ancora iniziale (MMSE tra 18 e 26), limitando purtroppo le già esigue possibilità di una terapia efficace. Non sorprende, dunque, che la ricerca di marcatori facilmente accessibili e sufficientemente sensibili e specifici per la diagnosi precoce di M<sub>dA</sub> sia estremamente vivace ai nostri giorni <sup>2</sup>. Il deficit cognitivo lieve (noto anche come *mild cognitive impairment*, o MCI) potrebbe rappresentare una forma pre-clinica di M<sub>dA</sub>, anche se il rate di conversione

annuale è relativamente basso, attestandosi su un valore del 12% circa. I criteri diagnostici per MCI pubblicati nel 1999 prevedono la presenza di (a) un disturbo di memoria, sia esso riferito direttamente dal paziente, ovvero riportato da un familiare o dal medico curante e, la presenza di (b) una prestazione patologica alle prove di memoria (1.5 deviazioni standard al di sotto del punteggio medio di soggetti sani di pari età), (c) assenza di interferenza con lo svolgimento delle attività della vita quotidiana, (d) prestazione normale a tutti gli altri test neuropsicologici, (e) assenza di demenza <sup>3</sup>. Una volta che si instaura una demenza conclamata e viene fatta la diagnosi di M<sub>dA</sub> si vengono invece a configurare in maniera sempre più chiara quelle che sono le caratteristiche cliniche precipue di tale disturbo cognitivo. In fase iniziale avremo dunque deficit della memoria anterograda, legati al precoce coinvolgimento della formazione ippocampale (dato apprezzabile mediante opportuni studi di risonanza magnetica cerebrale), disorientamento temporale, occasionali anomie e aprassia costruttiva. Sul piano psico-affettivo si evidenzieranno invece negazione della malattia, depressione ed ansia reattive. Con il tempo tali sintomi determinano un'iniziale interferenza con le attività strumentali della vita quotidiana. In fase intermedia di malattia (MMSE compreso tra 11 e 18, mediamente 3-6 anni dall'esordio) peggiorano i deficit di memoria e compaiono deficit a carico del linguaggio, aprassia attuale e agnosia. Altri aspetti che possono essere presenti in tale fase sono anosoagnosia, apatia, agitazione psicomotoria, allucinazioni e deliri. L'autonomia nelle attività di base della vita quotidiana è progressivamente compromessa fino alla perdita globale e può comparire un lieve parkinsonismo. Successivamente, nella fase avanzata di malattia (MMSE minore di 11, mediamente 8-12 anni dall'esordio) il paziente si presenta in uno stato di impossibilità totale di apprendimento con la perdita dei ricordi recenti; mutismo e gergoafasia, con comprensione verbale nulla, caratterizzano gli aspetti di compromissione del linguaggio, associati all'incapacità di riconoscere i luoghi ed i volti familiari. *Wandering* (vagabondaggio), parkinsonismo marcato, incontinenza urinaria e crisi epilettiche possono complicare la gestione di un paziente ormai già gravemente compromesso e completamente dipendente dall'assistenza dei *caregivers*. In fase terminale il malato si presenta in stato

vegetativo ed il decesso avviene per patologie internistiche intercorrenti.

Al gruppo delle sinucleinopatie appartiene la seconda causa, in termini di incidenza, di demenza degenerativa: la demenza a corpi di Lewy. Tali inclusi neuropatologici intracellulari si riscontrano tipicamente a livello delle aree colpite dal processo degenerativo: nella malattia di Parkinson (MdP), dunque, prevalentemente nel tronco dell'encefalo, mentre nella demenza a corpi di Lewy (*Dementia with Lewy Bodies*; DLB) prevalentemente a carico della corteccia e dell'ippocampo. Uno dei principali costituenti dei corpi di Lewy è l'alfa-sinucleina, una proteina pre-sinaptica coinvolta nella formazione dei complessi SNARE (*soluble NSF attachment receptor*, il cui ruolo consiste nel mediare la fusione delle vescicole di trasporto con la membrana plasmatica o con compartimenti cellulari specifici, quali i lisosomi). Le mutazioni dell'alfa-sinucleina (raramente) o l'accumulo di radicali liberi, che favoriscono le modificazioni conformazionali della proteina, facilitano tale processo di deposizione che porta alla formazione dei corpi di Lewy. Anche l'ubiquitina e il sistema di degradazione proteica noto come proteasoma, giocano un ruolo di primo piano nella formazione degli aggregati proteici e della loro successiva deposizione intracellulare. La principale forma di demenza associata alla deposizione di tali inclusi è la demenza a corpi di Lewy, la quale viene definita come una demenza (caratteristica centrale per la diagnosi), in quanto generalmente associata ad un disturbo di memoria preminente e persistente; tuttavia, talvolta tale disturbo non è presente fin dalle fasi iniziali della malattia, ma compare solo in seguito con la sua progressione; i deficit ai test attentivi, delle funzioni esecutive e visuospatiali possono essere invece specialmente prominenti fin dall'inizio. Per fare diagnosi di DLB la demenza deve essere associata ad almeno due delle seguenti caratteristiche "core": (a) fluttuazioni della cognitiv , con importanti variazioni dell'attenzione (b) allucinazioni visive ricorrenti, tipicamente strutturate e dettagliate, (c) parkinsonismo <sup>4</sup>. Vi sono inoltre le cosiddette caratteristiche suggestive per la diagnosi che, se presenti in concomitanza di una o pi  delle caratteristiche core permettono di formulare una diagnosi di DLB probabile: esse comprendono i disturbi del sonno REM, un'importante sensibilit  alla terapia neurolettica e la riduzione della

ricaptazione della dopamina a livello dei gangli della base dimostrata mediante tecniche di SPECT/PET. Qualora non siano presenti le caratteristiche core, l'evidenza di una o pi  caratteristiche suggestive   sufficiente per una diagnosi di DLB possibile. Infine le caratteristiche di supporto, cio  comunemente presenti ma che non hanno specificit  diagnostica provata, comprendono: cadute ripetute e sincope, episodi transitori ed inspiegati di perdita di coscienza, disfunzione autonoma severa (es. ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria), allucinazioni a carico di altre modalit  sensoriali, deliri sistematizzati e depressione. Le strutture del lobo temporale mediale sono relativamente preservate all'*imaging* cerebrale e si osserva una riduzione generalizzata della perfusione SPECT/PET cerebrale con ridotta attivit  occipitale ed una ridotta captazione del MIBG alla scintigrafia miocardica; all'EEG si pu  osservare un'importante presenza di attivit  lenta con onde aguzze transienti a livello temporale. Riassumendo, nella DLB la degenerazione   presente prevalentemente a livello mesencefalico e occipitale con i seguenti correlati clinici: prevalente compromissione dell'attenzione, delle funzioni esecutive e delle abilit  visuo-spaziali; compromissione della memoria pi  tardiva e meno severa che nella MdA; fluttuazioni repentine e spiccate che riguardano lo stato cognitivo; allucinazioni, tipicamente visive, vivide e dettagliate. Inoltre   presente parkinsonismo, causato dalla degenerazione nigro-striatale, che si presenta con caratteristiche rigido-ipocinetiche (raro il tremore), solitamente simmetrico e relativamente responsivo alla levodopa. La presenza di un'importante sindrome extrapiramidale rende necessaria, quindi, una distinzione "temporale" tra la DLB e la demenza associata alla malattia di Parkinson (*Parkinson's Disease-associated Dementia*, PDD): se la demenza ed i sintomi extrapiramidali esordiscono entro un anno o meno l'una rispetto agli altri si parler  di DLB; se, invece l'esordio dei disturbi cognitivi   ritardato di un intervallo temporale superiore ad un anno, si parler  di PDD.<sup>5</sup> La consapevolezza relativa a quest'ultimo tipo di demenza   un'acquisizione relativamente recente; difatti nel primo paragrafo del capitolo I della sua monografia "*An Essay on the Shaking Palsy*", James Parkinson introduceva il quadro clinico dell'omonima malattia scrivendo: "... *the senses and intellects being uninjured*" <sup>6</sup>. Con il progressivo miglio-

ramento del trattamento farmacologico della malattia di Parkinson (MdP), soprattutto dopo l'avvento della L-DOPA e dei dopamino-agonisti, è stato via via possibile valutare i risvolti cognitivi di tale disturbo a tempi sempre più lunghi dall'esordio. Infatti, sappiamo oggi che un quadro cognitivo-comportamentale compatibile con una diagnosi di demenza si riscontra addirittura nel 20% dei pazienti affetti da MdP. È importante in ogni caso distinguere tale quadro rispetto ai deficit cognitivi isolati e lievi che non configurano una demenza vera e propria; tali deficit, presenti in più del 50% dei pazienti parkinsoniani, sono prevalentemente di tipo mnesico, esecutivo-frontale e visuospatiali. La demenza associata a MdP si configura come un classico esempio di demenza sottocorticale, in questo senso distinta dalla demenza corticale della MdA. Queste due tipologie di demenza presentano caratteristicamente dei profili differenti riguardo alla compromissione della memoria e delle altre funzioni cognitive, oltre che riguardo ai sintomi motori associati e alla presenza di disturbi dell'umore (Tab. III). Un altro esempio di demenza sottocorticale può essere indicato in una tipologia di demenza vascolare che frequentemente può presentarsi con queste caratteristiche cliniche.

L'ultimo grande gruppo di demenze degenerative è noto con il termine di taupatie, dal nome dell'omonima proteina (tau). Tale peptide appartiene al gruppo delle proteine associate ai microtubuli (MAP) e si accumula in seguito a iperfosforilazione, inducendo il malfunzionamento del trasporto assonale. Le modificazioni post-traduzionali (iperfosforilazione) della proteina tau sono raramente indotte da mutazioni a livello del gene associato, e più frequentemente sono eventi sporadici che avvengono in maniera ancora non del tutto compresa. Le taupatie comprendono numerose forme cliniche, anche

se tra le più frequenti in termini di incidenza nella popolazione abbiamo sicuramente le demenze frontotemporali. Queste ultime possono estrinsecarsi secondo tre modalità principali di presentazione clinica: la demenza frontotemporale propriamente detta, l'afasia non fluente progressiva e la demenza semantica<sup>7</sup>. Le differenze cliniche sono chiaramente legate a differenze nella sede di coinvolgimento elettivo del processo neuropatologico a livello dei lobi frontali e temporali. La demenza frontotemporale propriamente detta si manifesta con alterazioni del comportamento (trascuratezza nella cura di sé e dell'ambiente domestico, rigidità mentale, distraibilità, iperoralità e modificazioni delle abitudini alimentari, comportamenti stereotipati e perseverazioni, comportamento di utilizzazione), alterazioni del linguaggio (riduzione dell'eloquio spontaneo, accelerazione dell'eloquio, linguaggio stereotipato, ecolalia, perseverazioni verbali) ed eventuali manifestazioni somatiche (riflessi di liberazione corticale, incontinenza, ipotensione arteriosa, eventuale parkinsonismo). L'afasia non fluente progressiva (*Progressive Non Fluent Aphasia*, PNFA) si presenta, al contrario, con un esordio insidioso e la graduale riduzione della fluency dell'eloquio spontaneo, con almeno una delle seguenti caratteristiche: agrammatismo, parafasie fonemiche, anomie (evoluzione a mutismo). Caratteristiche che supportano la diagnosi sono anche le altre alterazioni del linguaggio (aprassia orale, alessia e agrafia), le alterazioni del comportamento sociale, i riflessi di liberazione corticale ed il parkinsonismo. È inoltre caratteristica l'iniziale e prolungata preservazione delle altre abilità cognitive (ed in particolare della memoria). La demenza semantica è invece caratterizzata da un disturbo di linguaggio caratterizzato da eloquio spontaneo fluente, compromissione della conoscenza del significato delle parole con deficit di produ-

**Tab. III.** Caratteristiche cliniche differenziali tra demenza corticale e sottocorticale.

Demenza corticale	Demenza sottocorticale
Deficit mnesico da compromissione dell' <i>encoding</i>	Deficit mnesico da compromissione del <i>retrieval</i>
Deficit delle funzioni cognitive "strumentali": afasia, aprassia, agnosia	Prevalente deficit delle funzioni esecutive (frontali); bradifrenia
Comparsa tardiva di deficit motori Depressione reattiva	Turbe del cammino e parkinsonismo precoci Umore depresso e apatia

zione e comprensione, progressiva comparsa di agnosia (prosopagnosia e/o agnosia visiva per gli oggetti): Anche in questo caso la presenza di altre alterazioni del linguaggio (alessia ed agrafia) sono caratteristiche che supportano la diagnosi, così come le alterazioni del comportamento sociale, i riflessi di liberazione corticale ed il parkinsonismo. Tra le forme geneticamente determinate di demenza frontotemporale è sicuramente da citare la demenza fronto-temporale con parkinsonismo associata al cromosoma 17 (nota anche come FTDP-17), visto il fatto che la mutazione coinvolge il gene codificante per la proteina tau; sempre localizzato sul cromosoma 17 è il gene della progranulina, le cui mutazioni sono associate a quadri di demenza frontotemporale propriamente detta <sup>8</sup>. Un'altra taupatia è la paralisi sopranucleare progressiva (PSP), che appartiene al gruppo dei parkinsonismi atipici, vista la usuale preponderanza del quadro extra-piramidale <sup>9</sup>. Presenta caratteristicamente un decorso progressivo, un esordio oltre i 40 anni e la paralisi sopranucleare dello sguardo di verticalità. In genere è presente acinesia o rigidità simmetrica poco responsiva alla levodopa, retrocollis, precoci cadute, disartria o disfagia precoci, decadimento cognitivo precoce con almeno due delle seguenti caratteristiche frontali: apatia, disturbo di astrazione, ridotta fluenza verbale, comportamento d'imitazione, segni di liberazione frontale. Dal punto di vista neuropatologico la PSP si associa a depauperamento neuronale e inclusi tau-positivi a livello dei gangli della base e del tronco encefalico, oltre ad evidente atrofia mesencefalica e del corpo calloso anteriore. Altra taupatia osservata meno frequentemente nell'ambito clinico è la degenerazione corticobasale. Tra le caratteristiche cliniche di questa malattia sono inclusi la distonia di un arto (che può, in certi casi, associarsi al fenomeno della mano aliena), mioclonie focali, l'aprassia mielocinetica ed un parkinsonismo asimmetrico. Spesso è presente inoltre atrofia cerebrale asimmetrica al *neuroimaging*. La demenza è rara nelle fasi iniziali ma costante con il progredire della malattia: si presenta soprattutto con deficit esecutivo-frontali (soprattutto di attenzione) e a carico del linguaggio (afasia non fluente), oltre che con turbe visuospaziali; meno compromessa è invece la memoria. In questo caso a livello microscopico sono presenti inclusioni gliali e neuronali contenenti tau e neuroni *ballooned*, prevalentemente a livello dei gangli della base e della corteccia fronto-parieto-tem-

porale. L'atrofia è in genere frontoparietale e asimmetrica.

Infine, in un articolo dedicato alle demenze merita senza dubbio un posto, per la elevata frequenza nell'ambito clinico, la demenza vascolare, pur non trattandosi di una forma degenerativa in senso stretto. I criteri diagnostici NINDS-AIREN per la demenza vascolare probabile prevedono la presenza di demenza e la presenza di cerebrovasculopatia (segni neurologici focali compatibili con diagnosi di ictus, evidenza neuroradiologica di lesioni cerebrali vascolari) correlate dal punto di vista temporale (insorgenza della demenza entro tre mesi dall'ictus, oppure una storia di esordio brusco e andamento a gradini della demenza) <sup>10</sup>. Criteri aggiuntivi sono i disturbi della deambulazione precoci, l'instabilità e le cadute frequenti, i disturbi urinari, la paralisi pseudobulbare, il rallentamento ideomotorio, il deficit delle funzioni esecutive e le modificazioni della personalità e dell'umore quali apatia, depressione e labilità emotiva. I sottotipi delle demenze vascolari includono: la demenza multinfartuale, la demenza da singoli infarti strategici (es. a livello del talamo), la demenza sottocorticale, la demenza da ipoperfusione (acuta o cronica) e la demenza post-emorragica (intra- o extra-parenchimale). Come nella MdA, il deficit cognitivo lieve vascolare (vMCI) rappresenta un quadro potenzialmente prodromico alla demenza vera e propria, potendo evolvere in un quadro di demenza vascolare sottocorticale franca <sup>11</sup>. Il paziente affetto da vMCI presenta caratteristicamente deficit mnesici e delle funzioni esecutivo-frontali, ovviamente non interferenti con lo svolgimento delle attività della vita quotidiana, una cerebrovasculopatia (segni neurologici focali compatibili con diagnosi di ictus ed evidenza neuroradiologica di lesioni cerebrali vascolari sottocorticali, in assenza di lesioni corticali). Criteri aggiuntivi comprendono i disturbi della deambulazione, instabilità e cadute frequenti, i disturbi urinari, segni pseudobulbari o extrapiramidali, il rallentamento ideomotorio, le modificazioni della personalità e dell'umore quali apatia, depressione e labilità emotiva. Dal punto di vista della fisiopatologia è interessante concludere segnalando che i dati recenti di letteratura sottolineano la presenza di una relazione sempre più stretta tra la demenza vascolare e la MdA. Infatti segni neuropatologici di MdA sono presenti in un terzo delle demenze vascolari, mentre segni di

danno vascolare sono presenti in un terzo delle demenze tipo MdA. Inoltre i fattori di rischio sono comuni (ipertensione arteriosa, arteriosclerosi, dislipidemia, iperomocisteinemia, diabete, allele  $\epsilon 4$  dell'apolipoproteina E) e vi sono dati relativi all'efficacia degli anticolinesterasici nelle demenze vascolari e degli antipertensivi e dell'aspirina nella MdA. Si può dunque ipotizzare un *continuum* clinico/neuropatologico tra la demenza di Alzheimer pura (MaD) e la demenza vascolare pura, con diverse forme intermedie in cui il danno su base ischemica diventa man mano sempre più rilevante rispetto all'accumulo di beta-amiloide. In quest'ottica la demenza potrebbe essere il risultato della somministrazione della deposizione di beta-amiloide e dell'insufficienza circolatoria cerebrale, le quali interagendo strettamente tra di loro si inducono vicendevolmente, innescando i processi di neu-

rodegenerazione e danno ischemico necessari per lo sviluppo del deterioramento cognitivo<sup>12</sup>. Tale dato fisiopatologico ha sicuramente contribuito nel generare una notevole spinta per la ricerca volta a definire nuovi spiragli per la cura e la diagnosi di queste malattie, permettendo di pensare a nuovi marcatori diagnostici e a terapie innovative. Difatti, l'obiettivo di un trattamento sempre più precoce, nel tentativo di spezzare il processo neuropatologico che sottende la demenza, diventa ogni giorno che passa sempre più importante, tenendo conto del progressivo invecchiamento della popolazione. Lungi dall'essere un futile esercizio, dunque, lo sviluppo di strumenti per una definizione clinica accurata viene incontro proprio a tale necessità, sottendendo la capacità di categorizzare processi neuropatologici diversi, su cui poi intervenire in maniera mirata.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> DSM-IV-TR, curato dall'American Psychiatric Association (APA); L'edizione italiana a cura di V. Andreoli, G.B. Cassano e R. Rossi e' stata pubblicata nel 2002 dalla casa editrice Masson.
- <sup>2</sup> Tremolizzo L, Ferrarese C. *Peripheral biochemical markers in Alzheimer's disease*. In: Dominici R, Biunno I, (a cura di). *A multidisciplinary approach to dissect the Alzheimer pathology*. Research Signpost 2008 (in press).
- <sup>3</sup> Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. *Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome*. Arch Neurol 1999;56:303-8.
- <sup>4</sup> 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;65:1863-72.
- <sup>5</sup> Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, et al. *DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers*. Neurology 2007;68:812-9.
- <sup>6</sup> La monografia originale fu pubblicata da Sherwood, Neely, and Jones (Londra, 1817). Una copia è stata invece recentemente pubblicata nel J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002;14:223-6.
- <sup>7</sup> Levy JA, Chelune GJ. *Cognitive-behavioral profiles of neurodegenerative dementias: beyond Alzheimer's disease*. J Geriatr Psychiatry Neurol 2007;20:227-38.
- <sup>8</sup> Rademakers R, Hutton M. *The genetics of frontotemporal lobar degeneration*. Curr Neurol Neurosci Rep 2007;7:434-42.
- <sup>9</sup> Esper CD, Weiner WJ, Factor SA. *Progressive supranuclear palsy*. Rev Neurol Dis 2007;4:209-16.
- <sup>10</sup> Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. *Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop*. Neurology 1993;43:250-60.
- <sup>11</sup> Mariani E, Monastero R, Mecocci P. *Mild cognitive impairment: a systematic review*. J Alzheimers Dis 2007;12:23-35.
- <sup>12</sup> Iadecola C, Gorelick PB. *Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia*. Stroke 2003;34:335-7.