

DEMENZE con caratteristiche CORTICALI

- Precoce comparsa di disturbi della memoria di rievocazione, con difficoltà nell'immagazzinare nuove informazioni
- Alterazioni delle funzioni simboliche (*afasia, aprassia, agnosia, acalculia*)
- Incapacità di pensiero astratto
- Perdita della capacità di critica e di giudizio
- Affettività caratterizzata da disinibizione o indifferenza
- Motilità compromessa solo in stadio avanzato

Classificazione in base alla sede delle lesioni:

□ Demenze corticali

- Demenza di Alzheimer
-  Demenza fronto-temporale (*FTD*)
- Demenza a corpi di Lewy diffusi

□ Demenze sottocorticali

- Demenza vascolare
- Malattia di Parkinson
- Corea di Huntington
- Paralisi sopranucleare progressiva
- Degenerazione cortico-basale

Frontotemporal
lobar
degeneration

Alzheimer's
disease

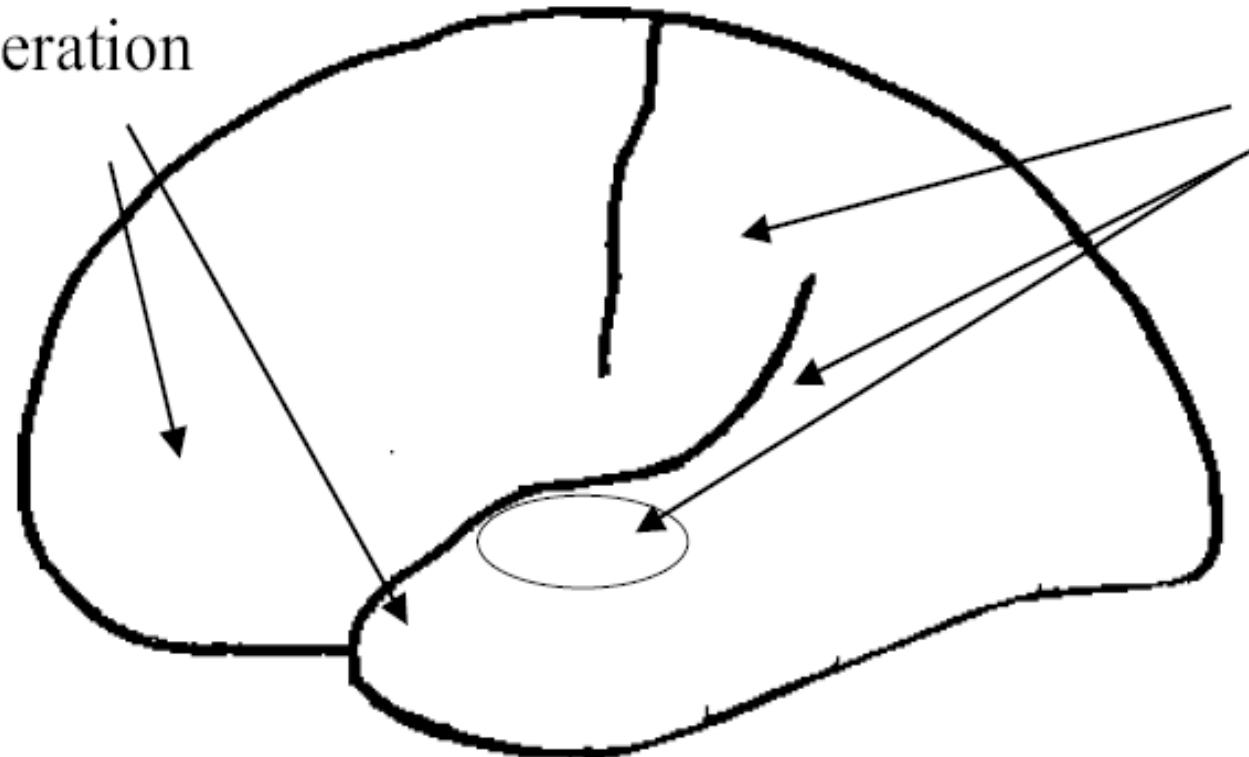


Figure 2 Topographic distribution of impaired function in cortical dementias.

Demenza fronto-temporale lobare

- Sindrome corticale focale progressiva con marcate alterazioni della personalità e, talora, alterazioni qualitative del linguaggio e compromissione delle funzioni esecutive
- Forma di demenza degenerativa *non AD* più comune (sino al 20% dei casi presenili, 45-65 anni, 12% delle demenze degenerative del primo studio autoptico, con storia familiare nel 50% dei casi)
- Evoluzione della malattia di Pick (1892): quadro clinico di atrofia frontotemporale con afasia progressiva, aprassia e turbe comportamentali
 - ❖ inclusioni rotonde o “corpi di Pick” (Alzheimer)
 - ❖ malattia di Pick su base istologica (con Corpi di Pick, solo con neuroni rigonfi, solo, con gliosi) o su base clinica
- 1987 (Gustafson): “Frontal lobe degeneration of non Alzheimer type”

Demenza fronto-temporale lobare

- Quadri clinici:
 - ❖ demenza fronto-temporale p.d.
 - ❖ afasia primaria progressiva
 - ❖ demenza semantica
 - ❖ demenza fronto-temporale con amiotrofia (MND)
 - ❖ demenza fronto-temporale con parkinsonismo
(associata al cromosoma 17)
 - ❖ degenerazione cortico-basale

Demenza fronto-temporale

Table 72.6: Clinical criteria for frontotemporal dementia

Development of behavioral or cognitive deficits manifested by the following:

Early and progressive change in personality, characterized by difficulty modulating behavior, often resulting in inappropriate responses or activities, *or*

Early and progressive change in language, characterized by problems with expression of language or severe naming difficulty and problems with word meaning.

The deficits cause significant impairment in social or occupational functioning *and* represent a significant decline from a previous level of functioning.

The course is of gradual onset and continuing decline in function.

The deficits are not the result of other central nervous system, metabolic, or substance-induced conditions.

The deficits do not occur exclusively during the course of a delirium and are not better accounted for by a psychiatric diagnosis (e.g., depression, schizophrenia).

	Characteristic
Sex distribution (men:women)	About 50:50
Age of onset (years)	45–65 (range 21–85)
Duration of illness (years)	6–8 (3 in FTD-MND)
Family history	Common; present in 40–50%
Presenting symptom	Behavioural change
Cognitive features	Executive deficits; changes in speech and language
Neurological signs	Commonly absent early; parkinsonism late; MND in small proportion
Neuroimaging	Abnormalities in frontotemporal lobes, especially on functional imaging

FTD=frontotemporal dementia; MND=motor neuron disease.

Table: Clinical diagnostic features of frontotemporal dementia

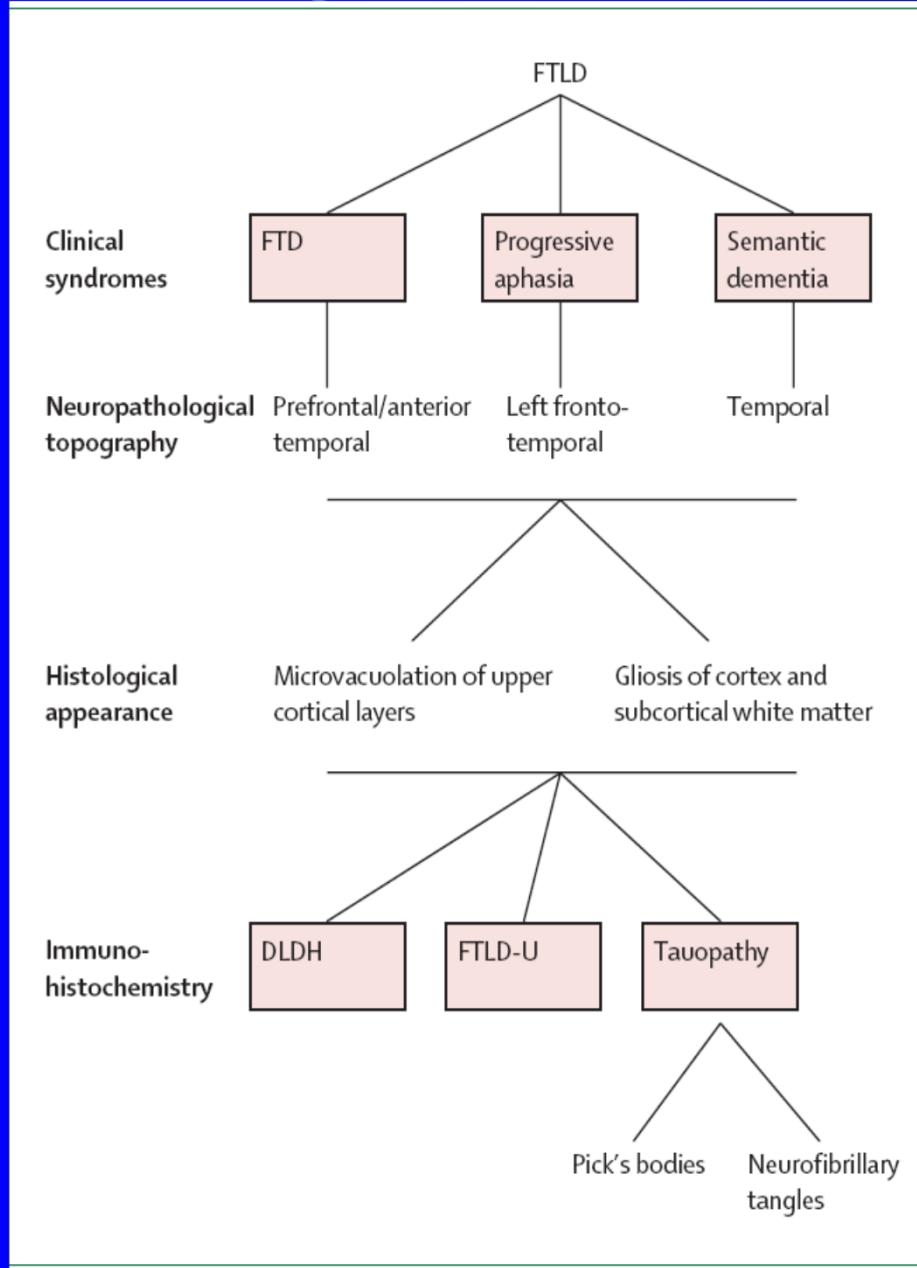
Neary D., Snowden J., Mann D. Lancet Neurol 2005; 4: 771–80

Table 2 Frontotemporal lobar degeneration: demographic features, clinical profile, pathology and genetics

Age of onset	Usually 45–65 years, range 21–75.
Sex ratio	Equal males and females.
Duration	Variable, median 8 years, range 2–20.
Main clinical features	Behavioural change or circumscribed cognitive disorder.
Gross pathological features	Atrophy particularly affecting the frontal and/or temporal lobes. Bilateral frontal lobe and anterior temporal atrophy (frontotemporal dementia). Asymmetrical atrophy of left hemisphere, particularly involving frontal and temporal regions (progressive non-fluent aphasia). Bilateral atrophy of temporal lobes (semantic dementia).
Histopathology	Affected areas of cortex show loss of pyramidal cells, microvacuolation of outer cortical laminae, and mild astrocytosis. No inclusion bodies or swollen neurones. or: Affected cortex shows severe loss of pyramidal cells with severe astrocytosis, sometimes with inclusion (Pick) bodies and swollen (Pick) neurones
Genetics	Up to 50% of patients have a positive family history of dementia and autosomal dominant inheritance is demonstrable in the majority. Some familial cases with Parkinsonian features show mutations in the <i>tau</i> gene on chromosome 17. Cases of frontotemporal dementia with motor neurone disease have shown linkage to chromosome 9.

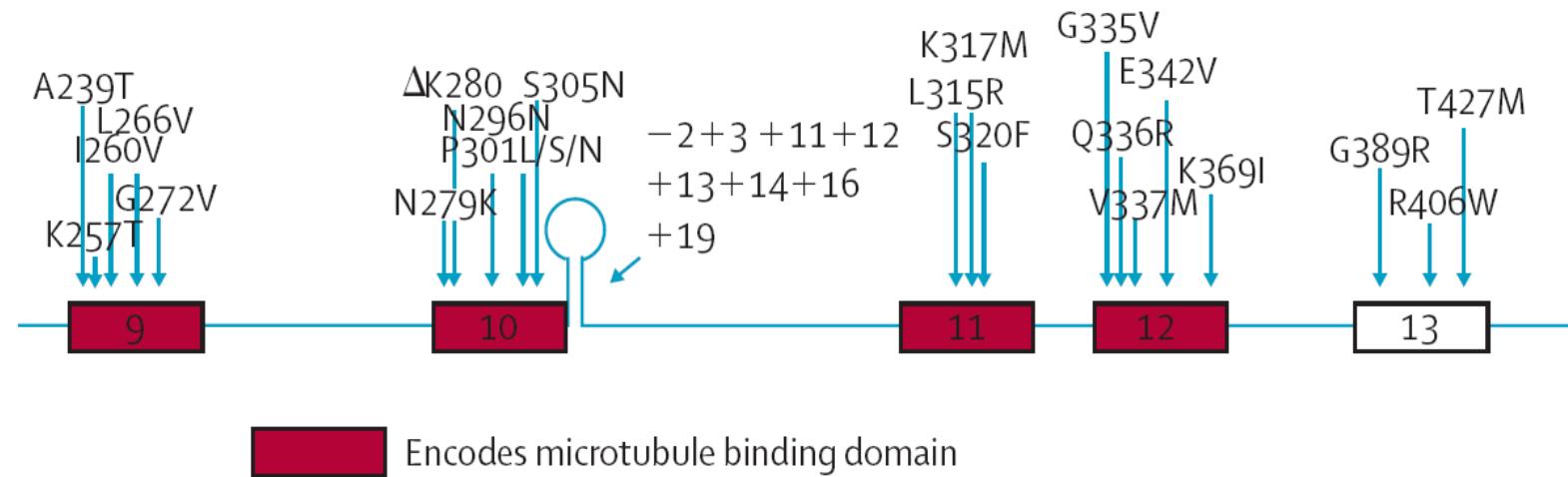


Brain of a patient with frontotemporal dementia showing atrophy of the frontal and anterior temporal lobes



Relation between the different levels of description of frontotemporal lobar degeneration (FTLD)

DLDH=dementia lacking distinctive histological features;
 FTD=frontotemporal dementia; FTLD-U=frontotemporal lobar degeneration, ubiquitinicated type.



tau mutations in frontotemporal dementia

Consensus guidelines for the clinical diagnosis of frontotemporal dementia

Clinical profile: character change and disordered social conduct are the dominant features initially and throughout the disease course.

Core diagnostic features

Insidious onset and gradual progression

Early decline in social interpersonal conduct

Early impairment in regulation of personal conduct

Early emotional blunting

Early loss of insight

Consensus guidelines for the clinical diagnosis of frontotemporal dementia

Supportive diagnostic features

Behavioural disorder

Decline in personal hygiene and grooming
Mental rigidity and inflexibility
Distractibility and impersistence
Hyperorality and dietary changes
Perseverative and stereotyped behaviour
Utilisation behaviour

Speech and language

Altered speech output: as spontaneity and economy of speech; press of speech
Stereotypy of speech
Echolalia
Perseveration
Mutism

Consensus guidelines for the clinical diagnosis of frontotemporal dementia

Physical signs

Primitive reflexes

Incontinence

Akinesia, rigidity and tremor

Low and labile blood pressure

Investigations

Neuropsychology: significant impairment on frontal lobe tests in the absence of severe amnesia, aphasia, or perceptuospatial disorder

Electroencephalography: normal on conventional electroencephalogram despite clinically evident dementia

Brain imaging (structural or functional): predominant frontal or anterior temporal abnormality

Demenza fronto-temporale

FTD-bv

ASPETTI CARDINALI

- Inizio insidioso e graduale progressione
- Precoce declino nella condotta sociale interpersonale (disinibizione, mancanza di tatto, ecc.)
- Precoce alterazione della condotta personale (*apatia o irrequietezza, aggressività, atteggiamento sospettoso, anomalie del comportamento motorio ...*)
- Precoce appiattimento ("blunting") emotivo (*incapacità a dimostrare emozioni primarie [paura, felicità, tristezza] o sociali [imbarazzo, simpatia, antipatia]*)
- Precoce perdita dell'introspezione (insight) (*perdita della consapevolezza dei sintomi e della propria emotività*)

Demenza fronto-temporale

FTD-bv

ASPETTI COMPORTAMENTALI DI SUPPORTO

- Riduzione dell'igiene personale
- Rigidità mentale, inflessibilità
- Distrattività, impersistenza motoria
- Iperoralità, anomalie del comportamento alimentare
- Comportamenti ripetitivi e stereotipati (*manierismi motori, comportamenti complessi: stereotipato uso di parole e frasi, rituali a carattere compulsivo*) senza ansia (*al contrario dei disturbi ossessivi-compulsivi*)
 - ❖ *Forme disinibite, apatiche, con stereotipie*

Demenza fronto-temporale

FTD-bv

ASPETTI COGNITIVI DI SUPPORTO (1)

□ Linguaggio:

- Progressiva riduzione dell'eloquio, non spontaneo, caratterizzato da difficoltà crescenti nel reperire i vocaboli, ma corretto grammaticalmente e senza parafasie.
- Sterotipie
- Ecocolalia
- Perseverazione
- Mutismo

Demenza fronto-temporale

FTD-bv

ASPETTI COGNITIVI DI SUPPORTO (2)

□ Memoria:

- ❖ inizialmente conservata, ma compromessa ai tests formali con miglioramento con facilitazione ("cues") e con possibilità multipla di scelta (deficit di rievocazione, non di immagazzinamento)

□ Capacità visuospatiali:

- ❖ preservate anche in fase tardiva (a differenza dall'AD)

Demenza fronto-temporale

FTD-bv

SEGNI NEUROLOGICI DI SUPPORTO

- Riflessi primitivi, incontinenza, acinesia, rigidità, tremore (nel corso della malattia): *Demenza fronto-temporale con parkinsonismo (associata al cromosoma 17; FTDP-17)*
- Paralisi bulbare, deficit di forza e ipotrofia, fascicolazioni (in alcuni pazienti con segni di malattia del motoneurone: *Demenza fronto-temporale con amiotrofia*)

Demenza fronto-temporale FTD-bv

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI

- Degenerazione del lobo frontale:
 - ❖ nei soggetti iperattivi e disinibiti: parte orbito-mesiale del lobo frontale
 - ❖ nei soggetti apatici: parte dorso-laterale del lobo frontale
 - ❖ In una minoranza di pazienti: alterazioni dello striato con coinvolgimento limbico
- Il tipo Pick, con cellule rigonfie e corpi inclusi (di Pick)
- FTDP-17: alterazione filamentosa per la presenza della proteina Tau, iperfosforilata associata a microtubuli

Implicazioni cliniche della localizzazione anatomo-funzionale delle lesioni nella FTD-bv

- o la prevalenza nella maggior parte dei p. dei disturbi **comportamentali** (da lesione delle strutture fronto-orbitarie, fronto-polari e temporo-polari) rispetto a quelli cognitivi
- o relativo risparmio delle **funzioni mnesiche**, legate all'ippocampo
- o attività neocorticali: maggior compromissione delle **funzioni esecutive e di programmazione** (strutture dorso-laterali del lobo frontale) rispetto a quelle linguistiche, prassiche e visuo-spaziali (aree associative posteriori)

Afasia Primaria Progressiva (PPA)

Mesulam M-M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia.
Ann Neurol 1982; 11:592-598

- Progressiva riduzione della produzione verbale con numerose anomie (afasia non fluente), errori fonemici e semantici, scrittura e lettura alterate
- Relativa conservazione delle funzioni cognitive non legate al linguaggio (memoria inclusa) → conservazione lavoro e hobbies
- Progressivo scivolamento verso una demenza conclamata dopo alcuni anni

Diagnostic criteria for primary progressive aphasia, adapted from Mesulam (2001)

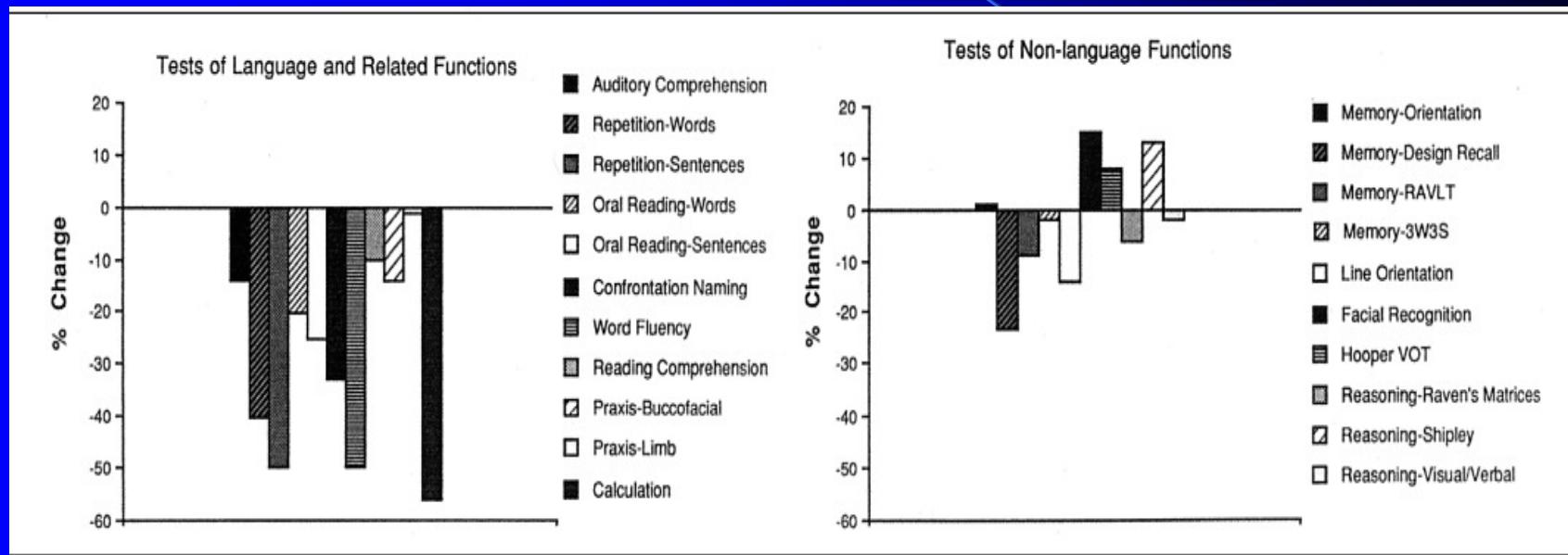
- (1) Insidious onset and gradual progression of word-finding, object-naming, or word comprehension impairments as manifested during spontaneous conversation or as assessed through formal neuropsychological testing of language
- (2) All limitation of daily living activities can be attributed to the language impairment, for at least 2 years after onset
- (3) Intact premorbid language functions (except for developmental dyslexia)
- (4) Absence of significant apathy, disinhibition, forgetfulness for recent events, visuospatial impairment, visual recognition deficits, or sensorimotor dysfunction within the initial 2 years of illness; this criterion can be fulfilled by history, survey of daily living activities, or formal neuropsychological testing
- (5) Acalculia and ideomotor apraxia can be present even in the first 2 years. Mild constructional deficits and perseveration (e.g. as assessed by the go no-go task) are also acceptable as long as neither visuospatial deficits nor disinhibition influence daily living activities
- (6) Other domains may become affected after the first 2 years, but language remains the most impaired function throughout the course of the illness and deteriorates faster than other affected domains
- (7) Absence of 'specific' causes such as stroke or tumour as ascertained by diagnostic neuroimaging

Afasia Primaria Progressiva: Criteri diagnostici

1. Esordio insidioso e graduale progressione di deficit nel reperimento di parole, denominazione di oggetti, comprensione verbale evidenti nella conversazione spontanea o accertati con formali tests neuropsicologici per il linguaggio
2. Ogni limitazione delle attività della vita quotidiana è attribuibile alla compromissione del linguaggio, per almeno due anni dall'esordio
3. Integrità premorbosa del linguaggio (eccetto per dislessia dell'età evolutiva)
4. Assenza di significativa apatia, disinibizione, smemoratezza per eventi recenti, deficit visuosaziale e di riconoscimento visivo e disfunzioni sensori-motorie nei primi 2 anni di malattia.
5. Acalculia e aprassia ideomotoria possono essere presenti anche nei primi 2 anni così come errori nella copia di semplici disegni e perseverazioni
6. Altre funzioni cognitive possono essere affette dopo i primi 2 anni ma il linguaggio rimane sempre la funzione più colpita e soggetta a più rapido deterioramento
7. Assenza di cause "specifiche" di afasia (ictus, tumori) con tecniche di neuroimaging

Primary progressive aphasia

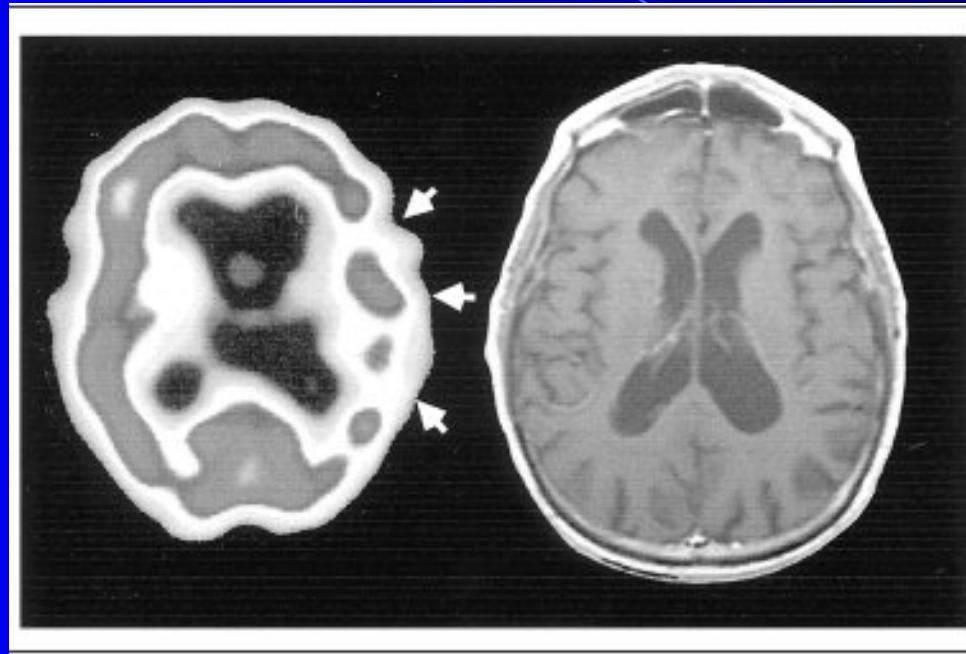
M.-Marsel Mesulam *Ann Neurol* 2001; 49:425-432



Confronto fra tests meuropsicologici del linguaggio e tests di funzioni non correlate al linguaggio espresso come variazione del punteggio dopo 6 - 9 anni dall'inizio in un paziente che ha sviluppato una afasia primaria progressiva (PPA) a 40 anni. Il **linguaggio e le funzioni correlate erano deteriorate in questo intervallo di tempo**, mentre le funzioni non correlate al linguaggio erano stabili.

Primary progressive aphasia

M.-Marsel Mesulam *Ann Neurol* 2001; 49:425-432

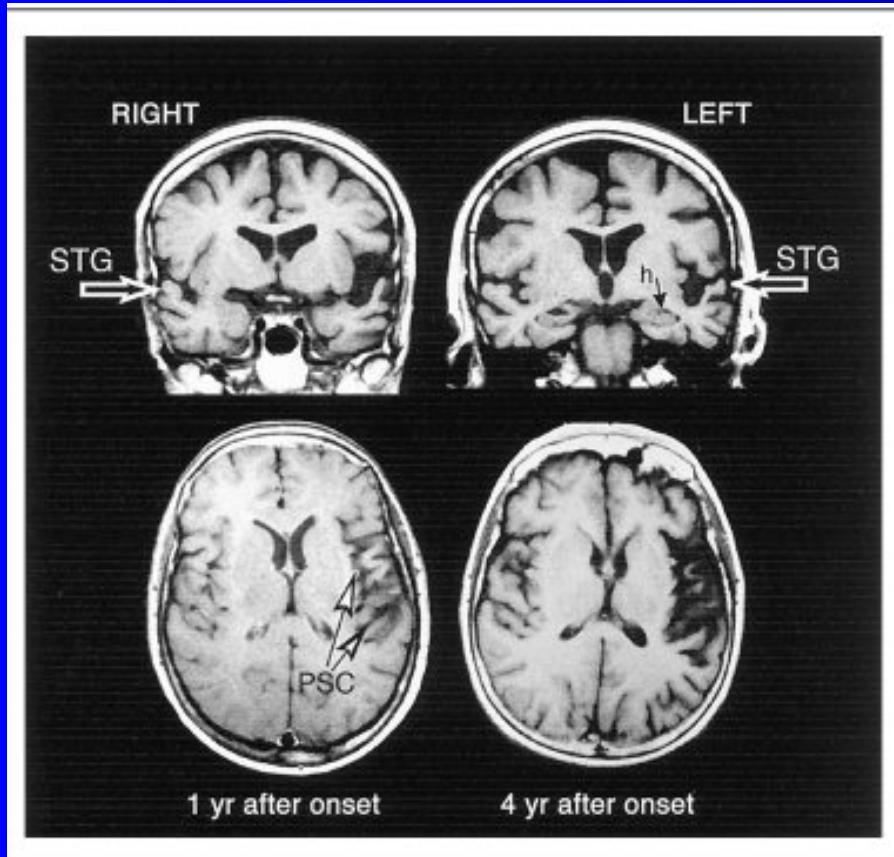


A sinistra: SPECT di un uomo di 73 anni a 3 anni dall'esordio di PPA: deficit di perfusione nei lobi frontale e parietale.

A destra: RMN dello stesso paziente, contemporanea alla SPECT: assenza di atrofia nelle zone ipoperfuse, indicando che il danno funzionale precede la perdita di tessuto.

Primary progressive aphasia

M.-Marsel Mesulam *Ann Neurol* 2001; 49:425-432



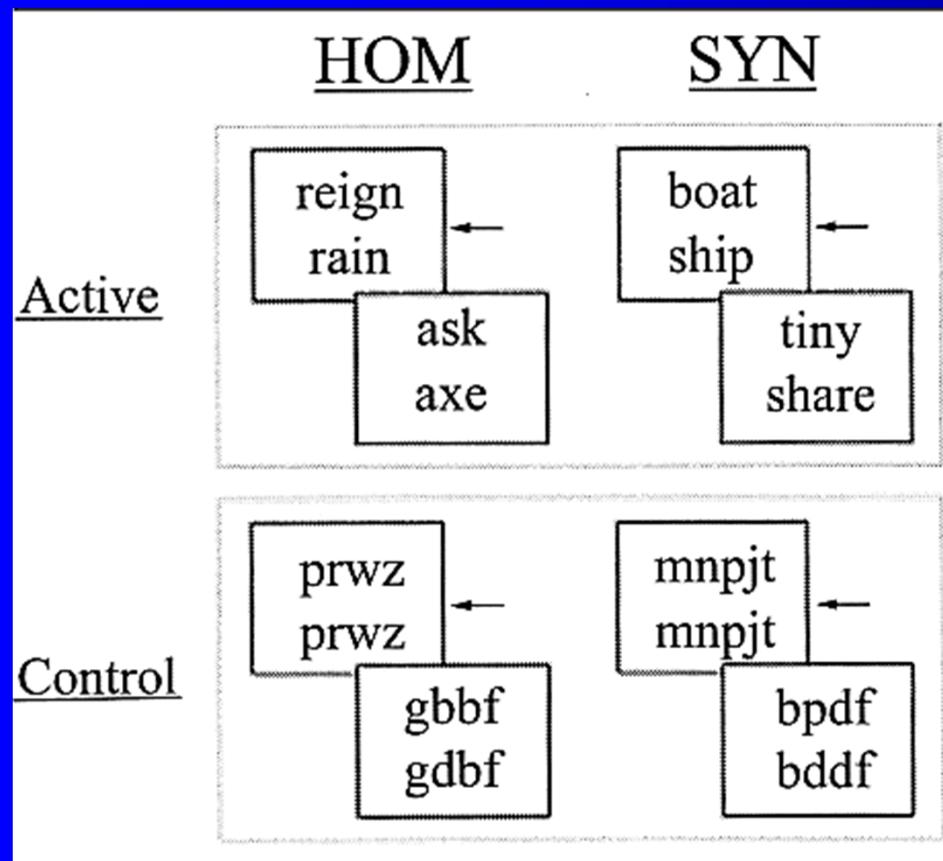
In alto: MRI in un uomo di 60 anni a 6 anni dall'inizio di PPA: marcata atrofia del **giro temporale superiore sinistro (STG)** senza atrofia dell'ippocampo (h).

In basso: MRI a 1 e 4 anni dall'esordio in un paziente (61 anni) con PPA: evidente progressione dell'atrofia prevalente nella corteccia perisilviana sinistra (PSC).

Primary progressive aphasia: PPA and the language network

Sonty SP et al.

Ann. Neurol., 2003, 53, 35-49

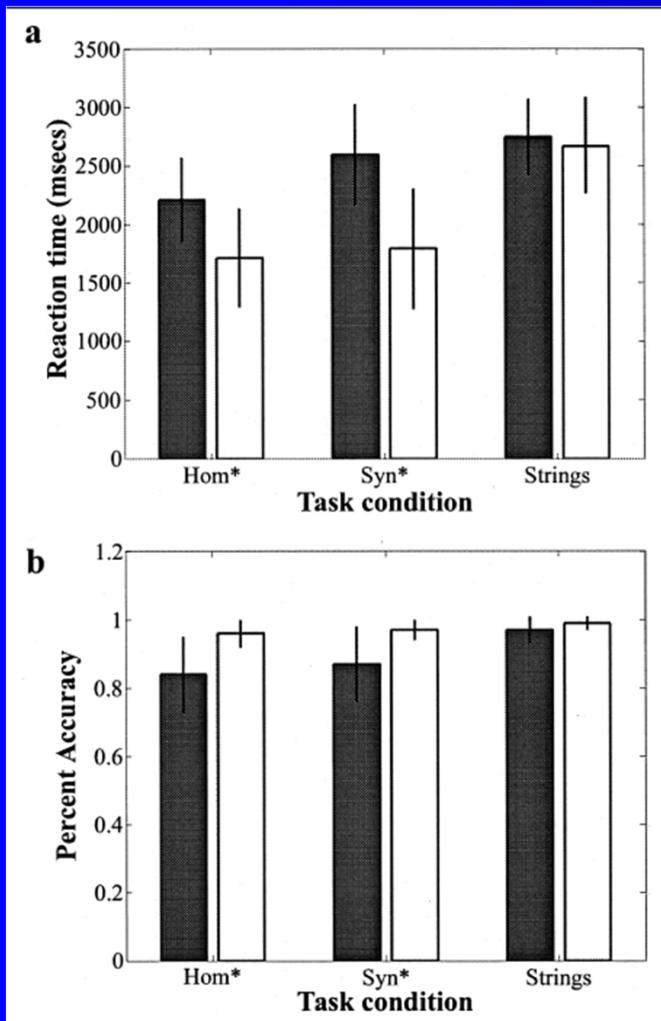


Rappresentazione grafica
dei **compiti fonologici**
(pronuncia =, significato e
ortografia #, HOM) e dei
compiti semantici
(significato =, ortografia e
pronuncia #, SYN).

Primary progressive aphasia: PPA and the language network

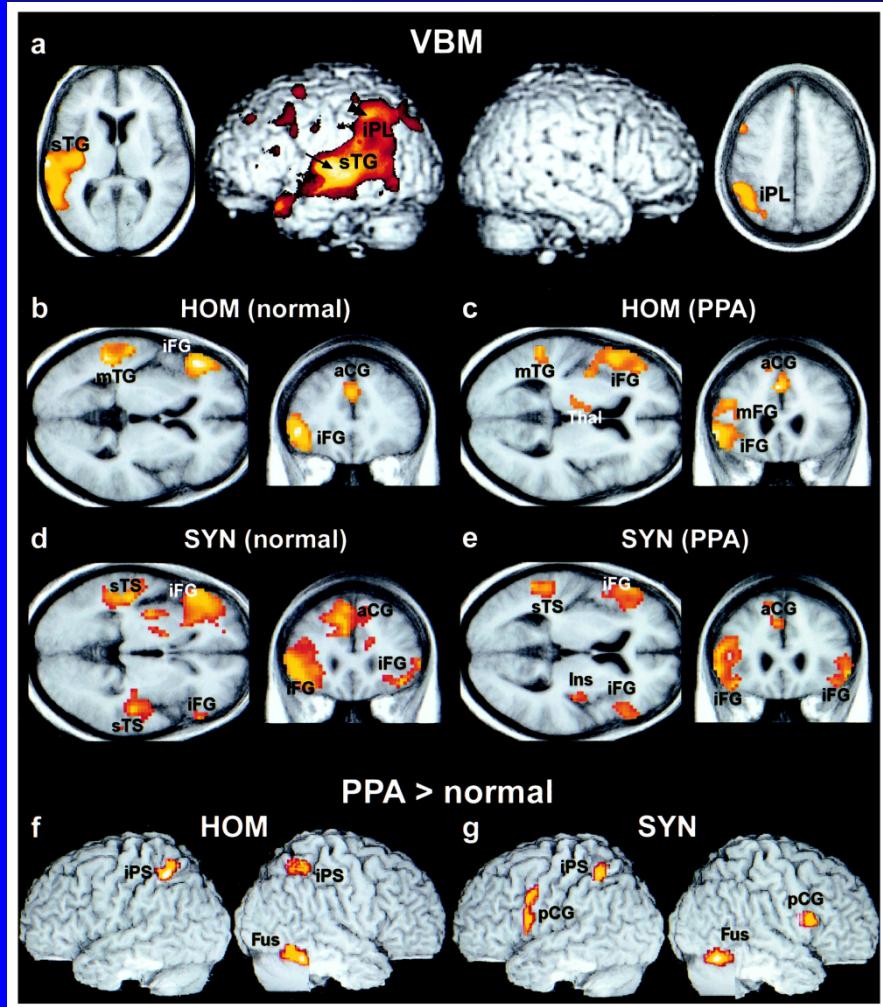
Sonty SP et al.

Ann. Neurol., 2003, 53, 35-49



Pazienti con PPA (barre piene) erano più lenti (a) e meno precisi (b) nei compiti correlati con il linguaggio ma non erano differenti dai normali (barre vuote) nei compiti non correlati

Primary progressive aphasia: PPA and the language network



a: Significativa riduzione della densità di materia grigia nei pazienti con PPA nel giro temporale superiore sinistro (sTG) e nel lobulo parietale sinistro (iPL).

Compito omonimo (HOM): nei normali (b) e nei pazienti con PPA (c)

Compito sinonimo (SYN): nei normali (d) e nei pazienti con PPA (e)

Le aree di attivazione significativa ($PPA > normal$) nel (f) compito fonologico (HOM) e (g) semantico (SYN) includono il solco intraparietale (iPS), il giro fusiforme (Fus) e il giro precentrale (prCG).

iFG = inferior frontal gyrus; mFG = middle frontal gyrus; mTG = posterior middle temporal gyrus; aCG = anterior cingulate gyrus; TPJ = temporoparietal junction; iPS = intraparietal sulcus; sTS = superior temporal sulcus; sTG = superior temporal gyrus; Lt = left; Rt = right; Thal = thalamus; Ins = insula; p CG = posterior cingulate gyrus.

Primary progressive aphasia: PPA and the language network

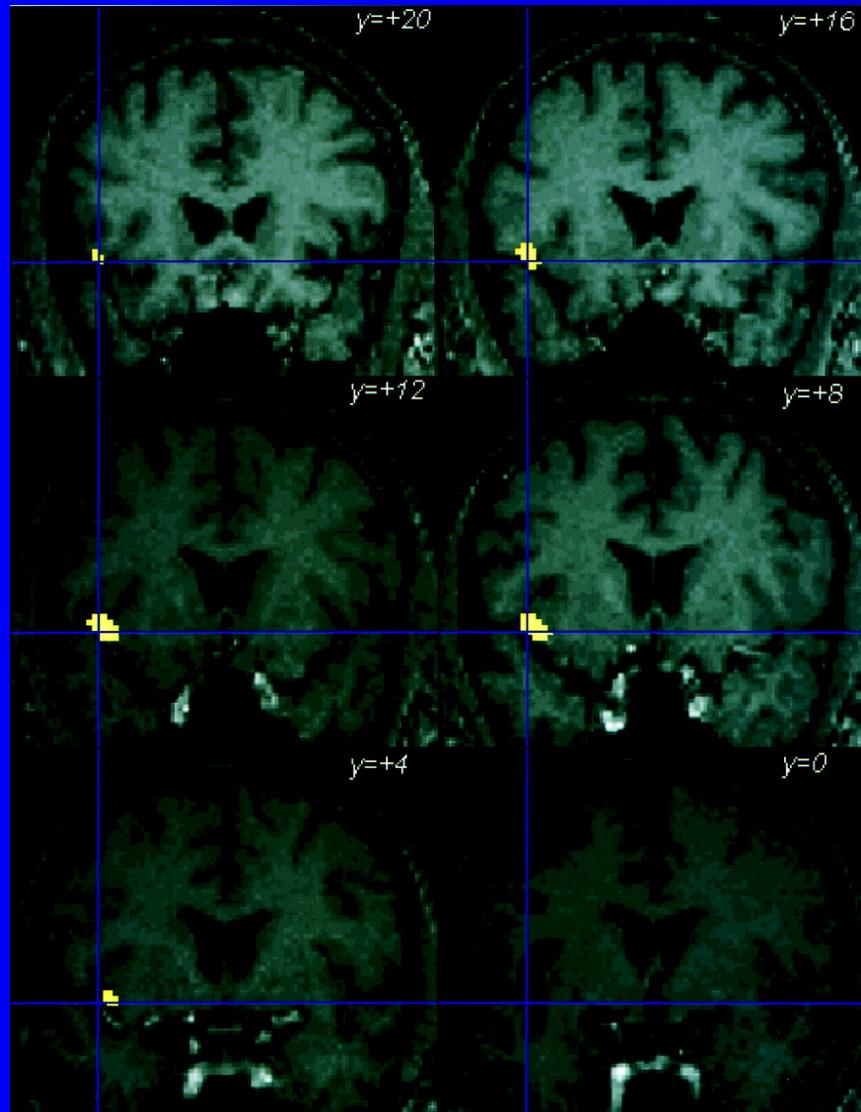
Sonty SP et al.

Ann. Neurol., 2003, 53, 35-49

- I pazienti con PPA mostravano una normale attivazione nelle classiche regioni deputate al linguaggio.
- Inoltre, pazienti con PPA mostravano attivazioni, assenti nei soggetti normali, nel giro fusiforme, giro precentrale e nel solco intraparietale. Queste attivazioni non correlavano con la capacità di denominazione e con l'esecuzione di compiti.
- Queste attivazioni addizionali nei pazienti con PPA possono perciò rappresentare una estensione compensatoria di attività nervose connesse con il linguaggio o una mancata soppressione in aree normalmente inibite durante il linguaggio.

Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula

PJ Nestor, NL. Graham, TD Fryer, GB Williams, K Patterson³, JR Hodges Brain, 2003;126:2406-2418

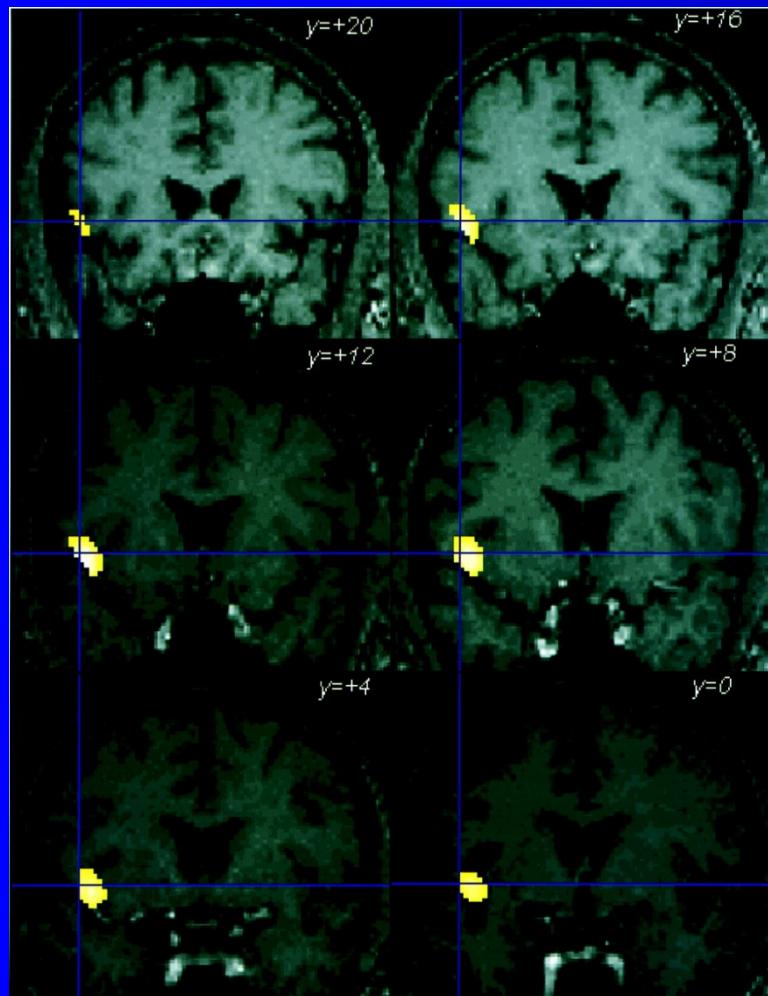


Confronto di 7 casi di
'pure PNFA' con i
controlli.

➤ Cluster
ipometabolico nella
regione opercolare
frontale sinistra con un
picco nel giro insulare
corto dell'insula
anteriore.

Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula

PJ Nestor, NL Graham, TD Fryer, GB Williams, K Patterson³, JR Hodges Brain, 2003;126:2406-2418



**Confronto di 7 casi di
'pure PNFA' con casi di
Alzheimer.**

► **Cluster ipometabolico
nell'opercolo frontale
sinistro**

Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula

Nestor, NL. Graham, TD Fryer, GB Williams, K Patterson³, JR Hodges *Brain*, 2003, 126:2406-2418

- In sintesi i casi 'PNFA' erano associati con una riduzione focale metabolica nella corteccia insulare sinistra con parziale coinvolgimento delle parti caudali dell'area di Broca.
- La non fluenza sembra essere dovuta ad una combinazione di aprassia dell'eloquio (insula) e di deficit della funzione sintattica (agrammatismo).

Demenza semantica

(Snowden et al., 1989; Hodges et al., 1992)

- rara sindrome focale da degenerazione della neocorteccia temporale (polare ed inferolaterale) con iniziale risparmio dell'ippocampo
- caratterizzata da progressivo deterioramento della conoscenza semantica del significato di parole, di persone, oggetti, fatti
- alla base, disturbo selettivo della memoria semantica (immagazzinamento a lungo termine e rievocazione di fatti, concetti e oggetti) con conseguente anomia, errori semantici ("cane" per "coniglio", "acqua" per "latte"), alterazione della comprensione verbale
- alterati anche domini non verbali: difficoltà a riconoscere facce, oggetti, odori, suoni ambientali (squillo telefonico, rumore di pioggia)

Demenza semantica

- Afasia fluente, senza sforzi, grammaticalmente corretta, progressivamente vuota di sostantivi, senza parafasie fonemiche
- ripetizione conservata: → dissociazione fra rappresentazione fonologica e rappresentazione semantica delle parole
- lettura e scrittura sono fluenti, ma con errori nella lettura ad alta voce e nella compilazione scritta per parole con irregolare corrispondenza grafema-fonema
- Agnosia, ma la conoscenza dei numeri e dei colori è risparmiata
- Alterazioni comportamentali, compulsività, perdita di interessi.
- Decorso progressivo

Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome

*John R Hodies,
Karalyn Patterson
Lancet Neurol 2007;
6: 1004–14*

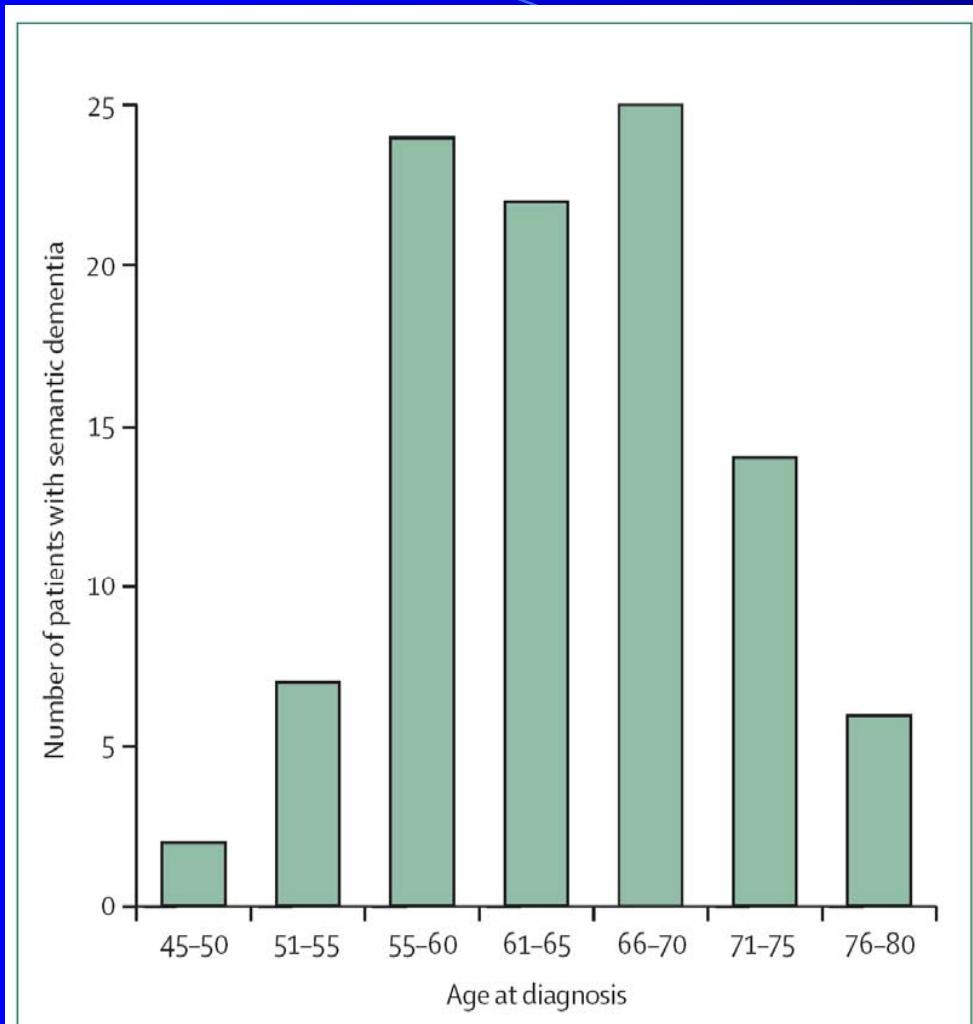
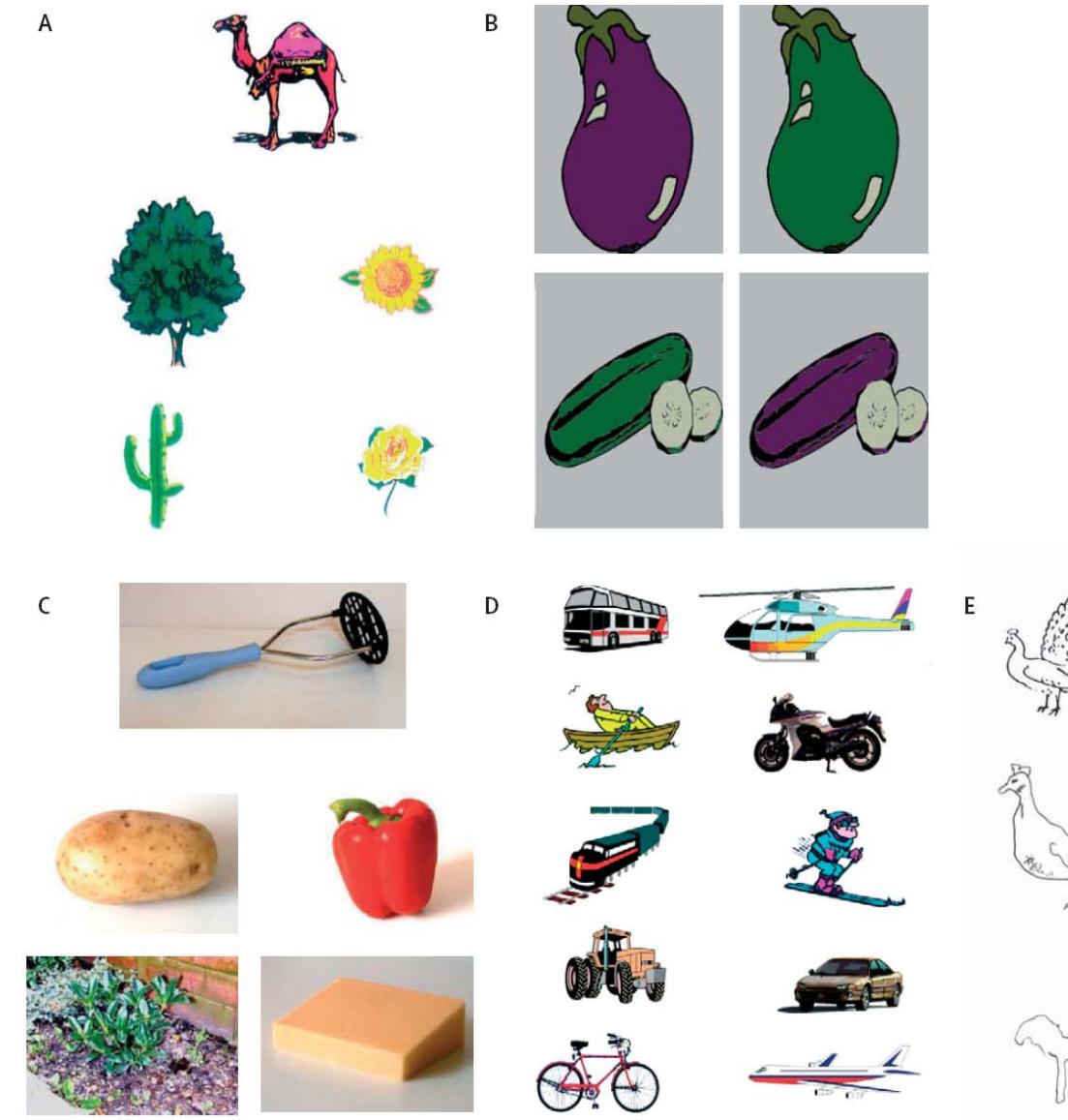


Figure 1: Age at diagnosis in 100 patients with SD seen in Cambridge, UK, between 1990 and 2007



Tests of non-verbal semantic knowledge developed in Cambridge, UK, for use in studies of SD

A: Camel and cactus test in which patients select which of the lower four pictures goes with the upper (camel) picture. B: Colour selection task in which patients select the correctly coloured item from each pair of objects identical in all but colour. C: Object matching test in which patients select the recipient for the item at the top. D: Sound-to-picture matching task in which patients listen to a sound

SEMANTIC DEMENTIA: RELEVANCE TO CONNECTIONIST MODELS OF LONG-TERM MEMORY

Murre JMJ, Graham KS, Hodges JR

Brain 2001, 124, 647-675

- la conoscenza *subordinata* è persa prima di quella *superordinata*
- memoria semantica e autobiografica recenti sono più facilmente rievocabili
- la consolidazione della memoria semantica a lungo termine è in parte svantaggiata dalla capacità di acquisizione ex novo
- aumentata perdita a lungo distanza di acquisizioni nuove
- compromissione della memoria implicita

KNOWLEDGE OF FAMOUS AND NAMES IN SEMANTIC DEMENTIA

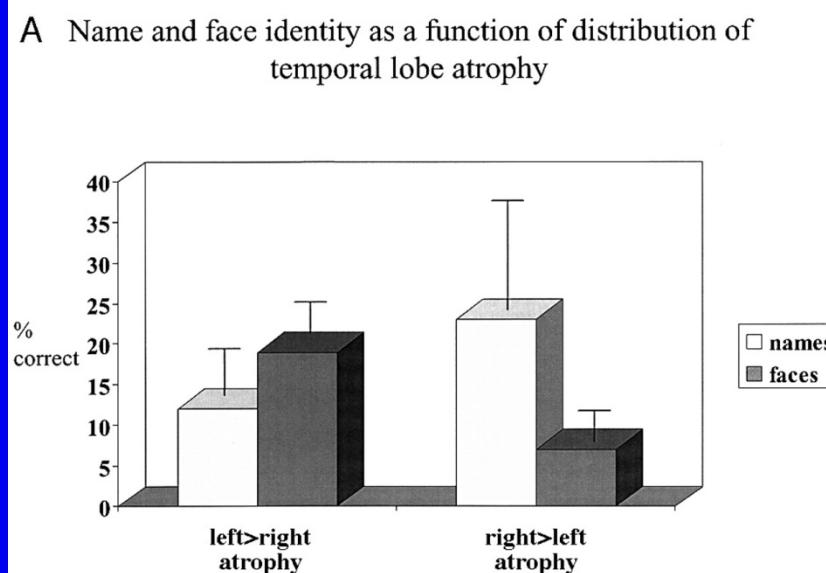
Snowden JS, Thompson JC, Neary D. *Brain* 2004; 127: 860-872

- la SD è un modello naturale per capire *come* l'informazione semantica è rappresentata: rappresentazione separata o unificata dei nomi e dei visi
- Rispetto a soggetti con AD (e controlli), pazienti con SD hanno una maggiore caduta nel riconoscimento dei visi rispetto a quello dei nomi.
- Tuttavia:
 - pazienti con SD e prevalente atrofia temporale sinistra hanno miglior risultato nel riconoscimento dei **nomi**
 - pazienti con SD e prevalente atrofia temporale destra hanno miglior risultato nel riconoscimento dei **visi**

KNOWLEDGE OF FAMOUS AND NAMES IN SEMANTIC DEMENTIA

Snowden JS, Thompson JC, Neary D.

Brain 2004; 127: 860-872



Identification performance for names and faces in semantic dementia as a function of distribution of temporal lobe atrophy.

KNOWLEDGE OF FAMOUS AND NAMES IN SEMANTIC DEMENTIA

Snowden JS, Thompson JC, Neary D. *Brain* 2004, 127: 860-872

- le parti anteriori, infero-laterali del lobo temporale sinistro → rappresentazione dei nomi
- le parti anteriori, infero-laterali del lobo temporale destro → rappresentazione dei visi
- Modello di memoria semantica basato su una **rete** di interconessione con **aree dedicate** a modalità specifiche
- La *prosopoagnosia progressiva* è una delle presentazioni cliniche della SD e non una entità clinica separata

Dissociation of numbers and objects in corticobasal degeneration and semantic dementia

Halpern et al.

Neurology 2004, 62: 1163-1169

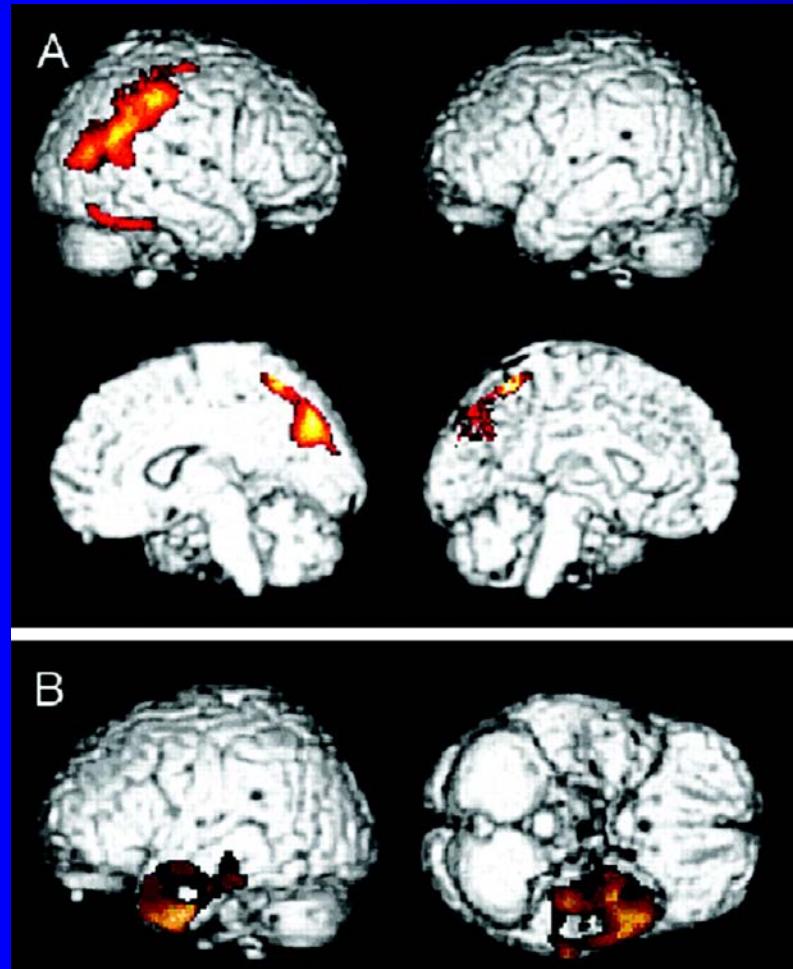
Numeri e oggetti avrebbero domini distinti nella memoria semantica, come dimostrerebbe il confronto tra SD e CBD:

- ❖ SD: compromessa la conoscenza dei nomi, risparmiata quella dei numeri; → atrofia temporale sinistra
- ❖ CBD: compromessa la conoscenza dei numeri, risparmiata quella dei nomi; → atrofia parietale destra

Dissociation of numbers and objects in corticobasal degeneration and semantic dementia

Halpern et al.

Neurology 2004, 62: 1163-1169



Atrofia della sostanza grigia nella degenerazione corticobasale (A) e nella demenza semantica (B)

The natural history of temporal variant frontotemporal dementia

NEUROLOGY 2005;64:1384-1390

- **Results:** In all patients, first symptoms involved semantics, behavior, or both.
- Semantic loss began with anomia, word-finding difficulties, and repetitive speech, whereas the early behavioral syndrome was characterized by emotional distance, irritability, and disruption of physiologic drives (sleep, appetite, libido).
- After an average of 3 years, patients developed whichever of the two initial syndromes—semantic or behavioral—that they lacked at onset.
- A third stage, 5 to 7 years from onset, saw the emergence of disinhibition, compulsions, impaired face recognition, altered food preference, and weight gain. Compulsions in Left Temporal Lobe Variant were directed toward visual, nonverbal stimuli, whereas patients with Right Temporal Lobe Variant were drawn to games with words and symbols.

The natural history of temporal variant frontotemporal dementia

NEUROLOGY 2005;64:1384-1390

- **Conclusions:**
- **The temporal variant of frontotemporal dementia follows a characteristic cognitive and behavioral progression that suggests early spread from one anterior temporal lobe to the other.**
- **Later symptoms implicate ventromedial frontal, insular, and inferoposterior temporal regions, but their precise anatomic correlates await confirmation.**

Subscores of the FAB differentiate frontotemporal lobar degeneration from AD

NEUROLOGY 2005;65:726-731

- Total FAB scores did not differ between the FTLD and AD groups. However, three subtests of the FAB (**mental flexibility, motor programming, and environmental autonomy**) demonstrated significant differences between the two groups. Total FAB scores correlated with scores on the MMSE, a more general test of cognition.

Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease

NEUROLOGY 2005;65:719-725

- Frontotemporal lobar degeneration progresses more rapidly than Alzheimer disease, and the fastest-progressing cases are those with the frontotemporal dementia clinical subtype, coexisting motor neuron disease, or tau-negative neuropathology.

Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia

Brain 2005 128:597-605

- In 8 of 71 patients memory complaints were dominant at presentation. For two patients, memory loss was the only complaint; for one patient, memory loss was accompanied by personality change; for two patients, memory loss was accompanied by prominent dysexecutive symptoms; and for three patients, memory loss was accompanied by apathy but no other behavioural changes. In seven patients Alzheimer's disease was initially diagnosed.
- All eight later developed behavioural features: in four, the diagnosis was revised to FTD, while in four the diagnosis of FTD was made only on neuropathological examination after death.
- **In conclusion, severe amnesia at presentation in FTD is commoner than previously thought. The memory impairment in FTD is multifactorial: frontal and temporal atrophy with (some cases) additional bilateral hippocampal involvement.**

Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia

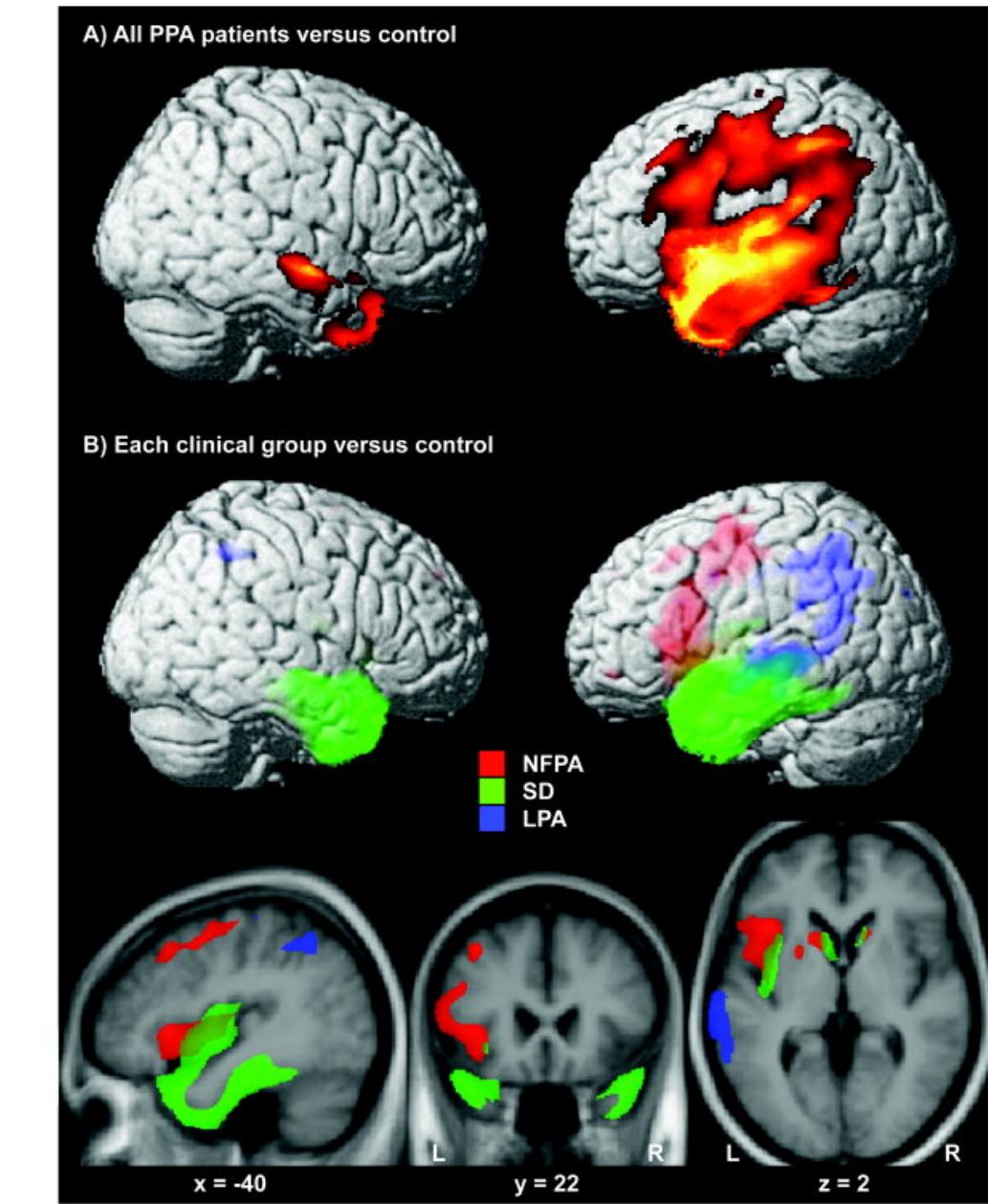
Ann Neurol 2004; 55:335-336

- We performed a comprehensive cognitive, neuroimaging, and genetic study of 31 patients with primary progressive aphasia (PPA), a decline in language functions that remains isolated for at least 2 years. Detailed speech and language evaluation was used to identify three different clinical variants:
- nonfluent progressive aphasia (NFPA; n = 11) or PPA with agrammatism, characterized by labored speech, agrammatism in production, and/or comprehension, variable degrees of anomia, and phonemic paraphasias, in the presence of relatively preserved word comprehension;
- semantic dementia (SD; n = 10) also sometimes called fluent progressive aphasia, characterized by fluent, grammatically correct speech, loss of word and object meaning, dyslexia, and relatively preserved syntactic comprehension skills,
- a third variant termed logopenic progressive aphasia (LPA; n = 10) with word-finding difficulties and decreased output but relatively preserved syntax and phonology.

Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia

Ann Neurol 2004; 55:335-336

- ❖ Voxel-based morphometry (VBM) on MRIs showed that, when all 31 PPA patients were analyzed together, the left perisylvian region and the anterior temporal lobes were atrophied. However, when each clinical variant was considered separately, distinctive patterns emerged:
- ❖ (1) **NFPA**, characterized by apraxia of speech and deficits in processing complex syntax, was associated with left inferior frontal and insular atrophy;
- ❖ (2) **SD**, characterized by fluent speech and semantic memory deficits, was associated with anterior temporal damage; and
- ❖ (3) **LPA**, characterized by slow speech and impaired syntactic comprehension and naming, showed atrophy in the left posterior temporal cortex and inferior parietal lobule. Apolipoprotein E 4 haplotype frequency was 20% in NFPA, 0% in SD, and 67% in LPA.



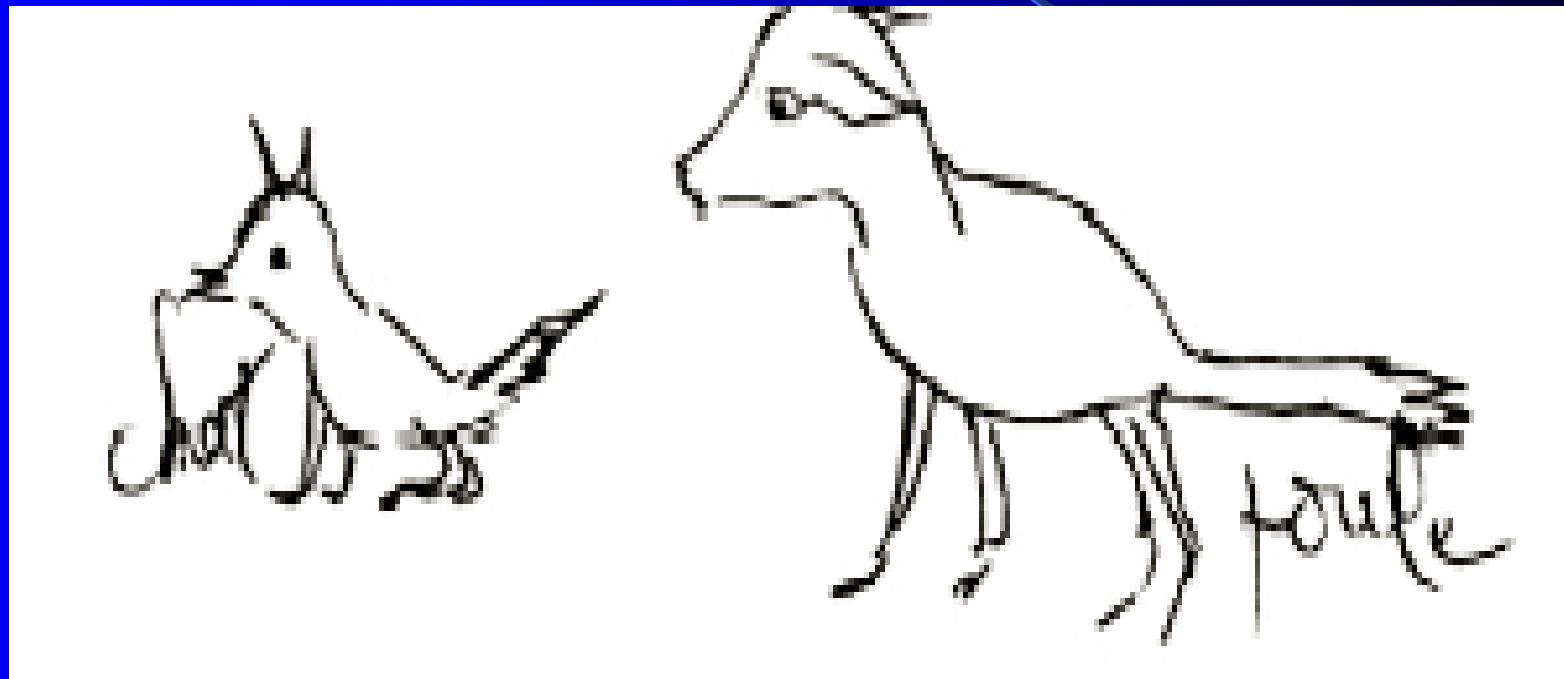
- (A)** Areas significantly atrophied in all primary progressive aphasia (PPA) patients versus controls.
- (B)** Areas of significant atrophy in each clinical subgroup versus controls are indicated in three different colors (red for nonfluent progressive aphasia [NFPA], green for semantic dementia [SD], and blue for logopenic progressive aphasia [LPA]).

Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia

Ann Neurol 2004; 56:399-406

- Clinical subtypes defined were behavioral variant FTD ($n = 26$), language variants (semantic dementia, $n = 9$; and progressive nonfluent aphasia, $n = 8$), and motor variants (corticobasal degeneration, $n = 9$; and motor neuron disease, $n = 9$), although most cases presented with a combination of behavioral and language problems. Unexpectedly, some behavioral cases ($n = 5$) had marked amnesia at presentation.

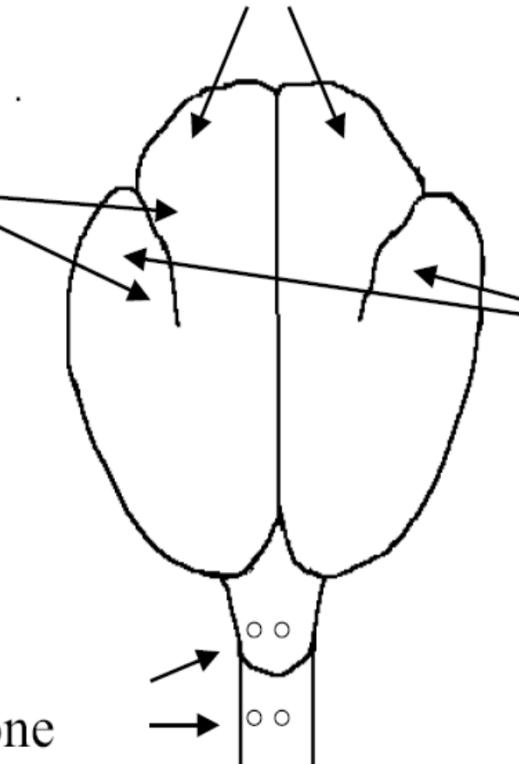
Disegno e demenza semantica



Drawings at command of a cat (left, chat) and a chicken (right, poule) by a gifted francophone artist with semantic dementia. Notice the mingling of features of mammals and birds, with loss of differentiating characteristics.

Frontotemporal dementia

Progressive
non-fluent
aphasia



Semantic
dementia

Motor neurone
disease

The clinical syndromes of frontotemporal lobar degeneration.

Table 1. Structure of Consensus Diagnostic Clinical, Neuropsychological, and Imaging Criteria for FTLD*

Behavioral-Dysexecutive FTD	Progressive Nonfluent Aphasia	Semantic Dementia
Clinical Features		
Change in personality and behavior that results in impairment in social interpersonal conduct, with emotional blunting, loss of insight, and the absence of prominent anterograde amnesia	Prominent difficulty with expressive speech characterized by nonfluency, speech hesitancy, word-finding difficulty, labored speech, apraxia of speech, phonemic paraphasias, and agrammatism; the absence of prominent anterograde amnesia	Prominent loss of vocabulary and anomia affecting expressive speech and impairment of comprehension of word meaning in the context of fluent speech production; the absence of prominent anterograde amnesia
Neuropsychological features consistent with diagnosis		
Prominent executive deficits; relatively preserved learning and delayed recall; relatively preserved visuospatial functions	Prominent deficits in spontaneous speech; deficits in verbal fluency and naming; relatively preserved learning and delayed recall; relatively preserved visuospatial functions	Prominent anomia and impaired semantic knowledge; relatively preserved learning and delayed recall; relatively preserved visuospatial functions
Structural Imaging features consistent with diagnosis		
Focal asymmetric or symmetric cortical atrophy of the anterior temporal and/or prefrontal regions	Focal cortical atrophy of anterior temporal lobe or prefrontal regions greater left than right	Focal cortical atrophy of anterior temporal lobe greater left than right
Functional Imaging features consistent with diagnosis		
Focal asymmetric or symmetric frontal and/or temporal hypoperfusion	Focal frontal and/or temporal hypoperfusion, left greater than right	Focal frontal and/or temporal hypoperfusion, left greater than right

La demenza fronto-temporale

I principali sottotipi clinici di FTD sono tre: la variante frontale, l'afasia progressiva non fluente e la demenza semantica.

La **variante frontale**, è caratterizzata sul piano clinico da precoci cambiamenti della personalità come: disinibizione, perdita del controllo sociale, iperoralità, stereotipie ed alterazioni dell'affettività come: apatia, disinteresse, ipocondria.

La compromissione dell'emisfero sinistro si esprime clinicamente con disturbi del linguaggio: nei pazienti con preminente coinvolgimento frontale (corteccia insulare sinistra) si osserva la cosiddetta afasia non fluente progressiva (**afasia primaria progressiva**) contrassegnata da linguaggio povero, anomico, agrammatico, asintattico, ma con una comprensione preservata.

La **demenza semantica** si sviluppa se il processo patologico è localizzato prevalentemente nel lobo temporale. Si presenta con afasia fluente, con parafasie e perdita del significato delle parole, ed è associata alla compromissione del riconoscimento di oggetti e facce.

Classificazione in base alla sede delle lesioni:

□ Demenze corticali

- Demenza di Alzheimer
- Demenza fronto-temporale (*FTD*)
- Demenza a corpi di Lewy diffusi



□ Demenze sottocorticali

- Demenza vascolare
- Malattia di Parkinson
- Corea di Huntington
- Paralisi sopranucleare progressiva
- Degenerazione cortico-basale

Demenza a corpi di Lewy (LBD)

- E' la seconda causa di demenza degenerativa (15-20% di tutti i casi con conferma autoptica)
- E' una malattia progressiva con esordio con rilevanti alterazioni visuo-spaziali e attentivo-esecutive e minima o assente alterazione della memoria episodica
- Rientra, secondo alcuni, tra le demenze parkinsoniane ("spettro" della malattia dei corpi di Lewy: dalla m. di Parkinson alla LBD)

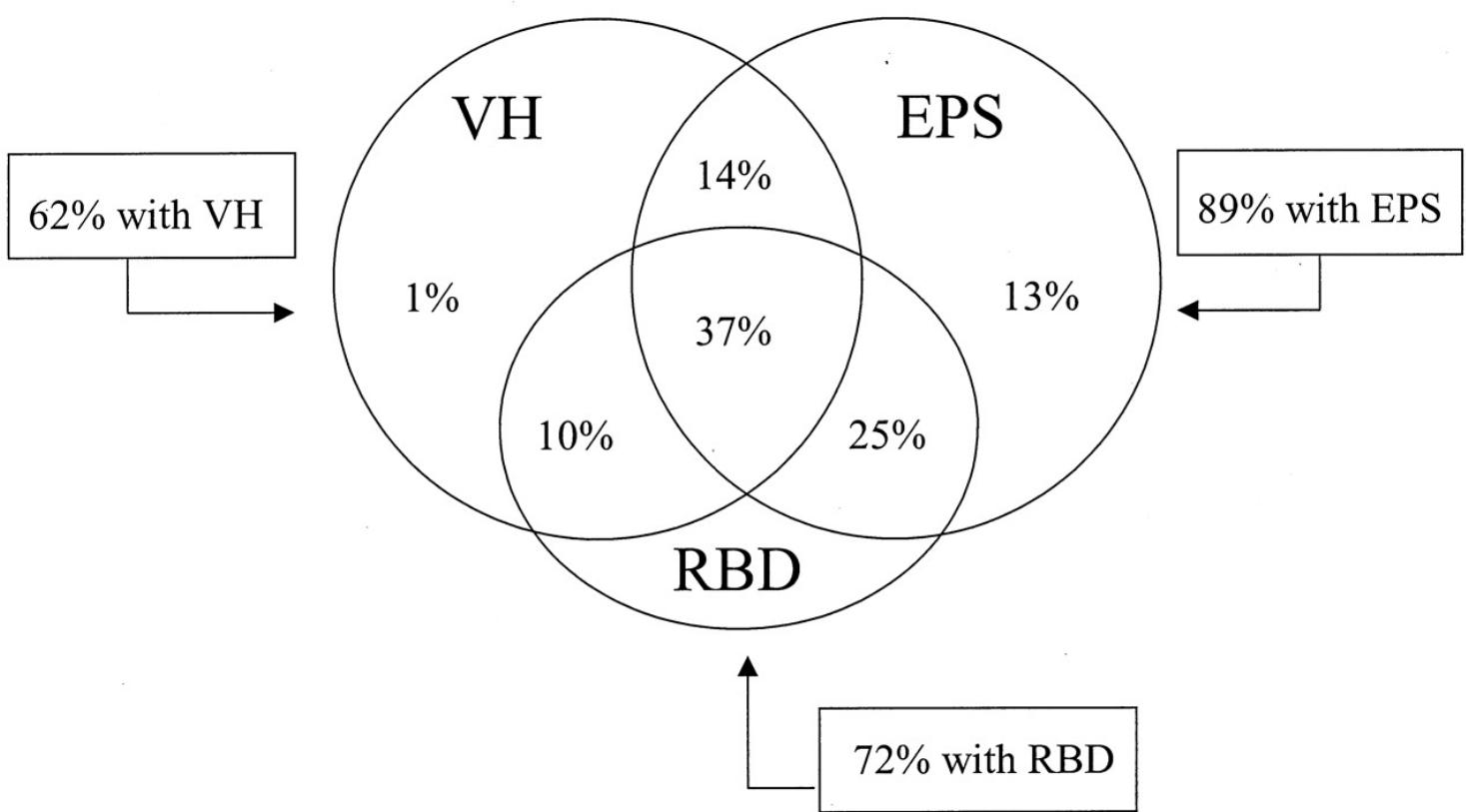
Demenza a corpi di Lewy (LBD)

- Aspetto obbligatorio: progressivo declino cognitivo, tale da interferire con l'attività sociale e/o lavorativa, con prevalente compromissione dell'attenzione, funzioni esecutive frontali e capacità visuo-spaziali
- Aspetti cardinali (2 su 3 presenti)
 - Allucinazioni ricorrenti, tipicamente visive ben definite e dettagliate
 - Fluttuazioni cognitive con variazioni marcate dell'attenzione e della vigilanza
 - Spontanei aspetti motori parkinsoniani (rigidità, bradicinesia, tremore)
- Aspetti di supporto:
 - Ripetute cadute e sincopi
 - Transitori disturbi della coscienza
 - Altri tipi di allucinazione e illusioni sistematizzate
 - Ipersensibilità ai neurolettici
 - Depressione
 - Disturbi comportamentali nel sonno REM

DLB fluctuations Specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging

Ferman et al.

NEUROLOGY 2004;62:181-187



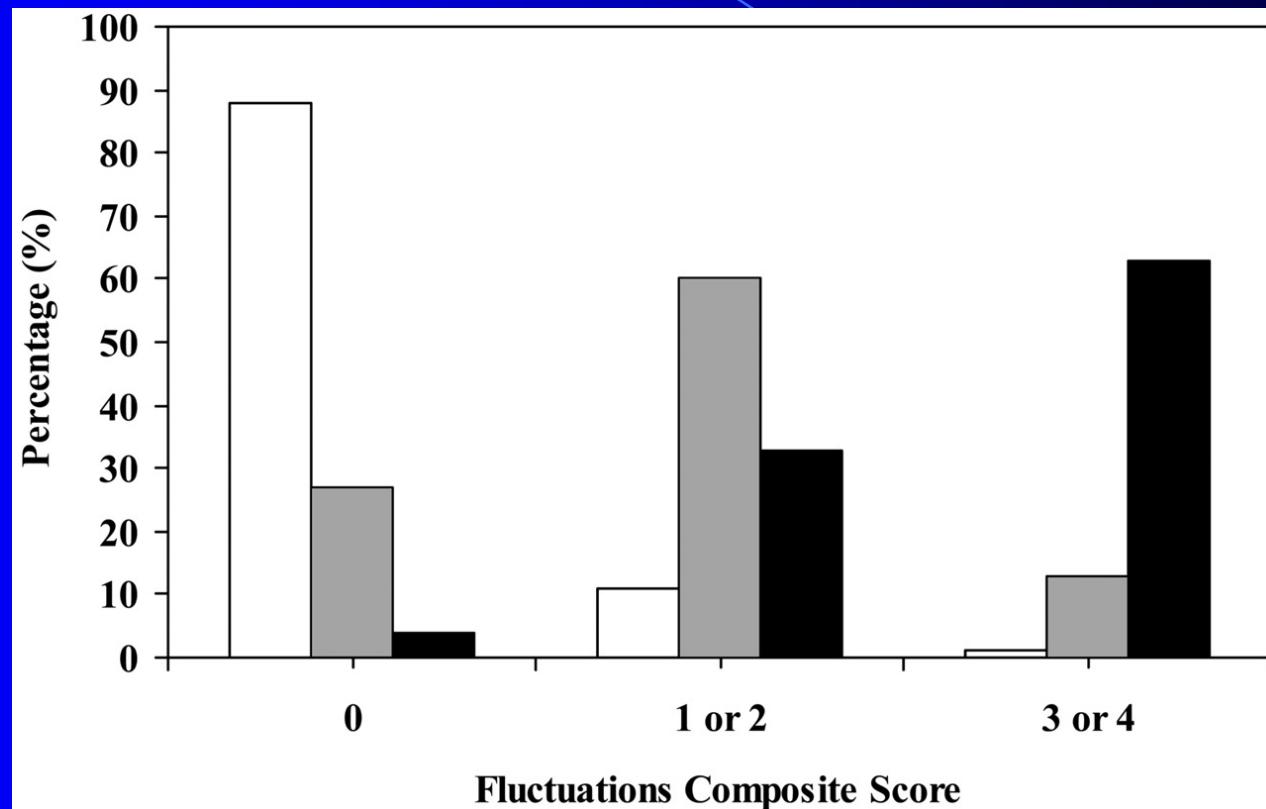
Frequenza dei sintomi clinici nella LBD.

VH: allucinazioni visive;
EPS: due aspetti tipici di parkinsonismo;
RBD: disturbi comportamentali legati al sonno REM.

DLB fluctuations Specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging

Ferman et al.

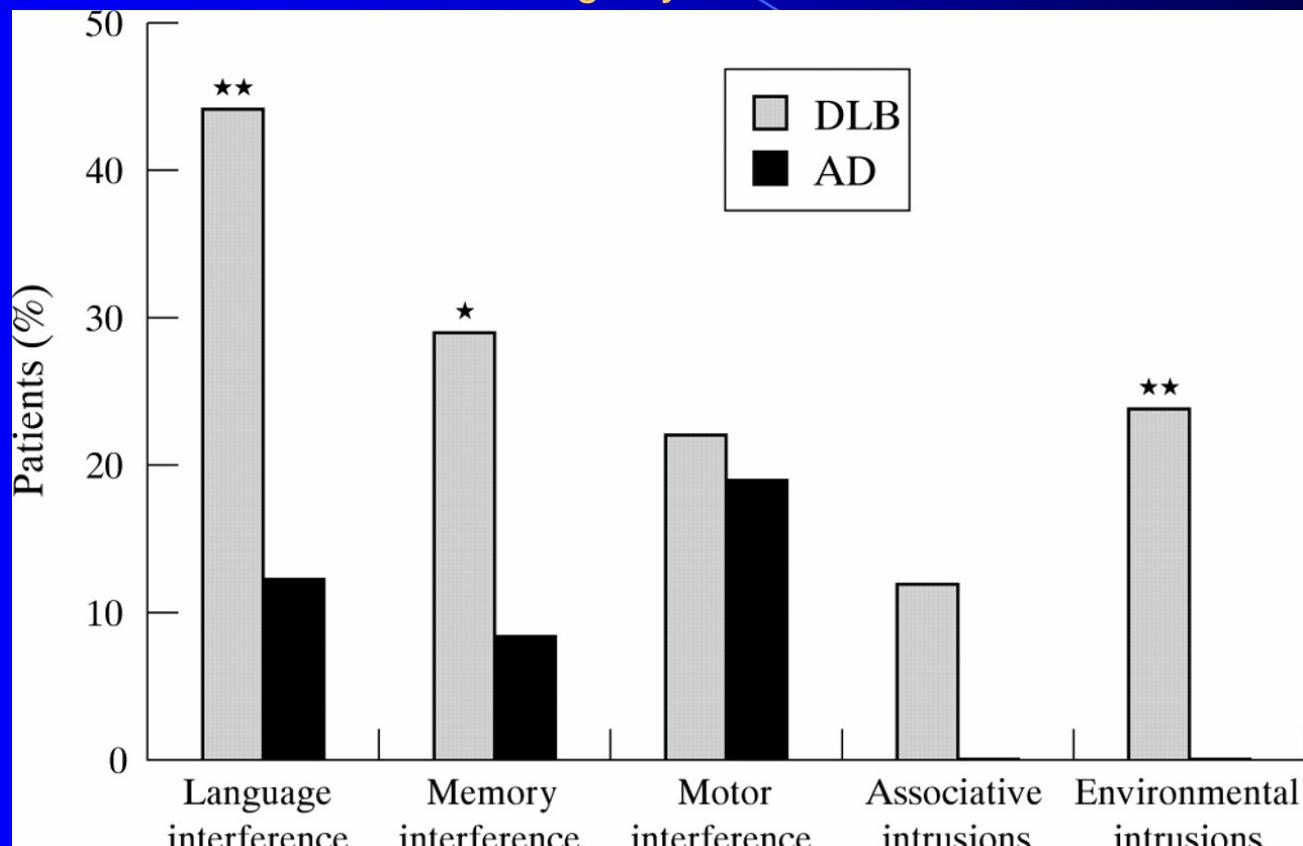
NEUROLOGY 2004;62:181-187



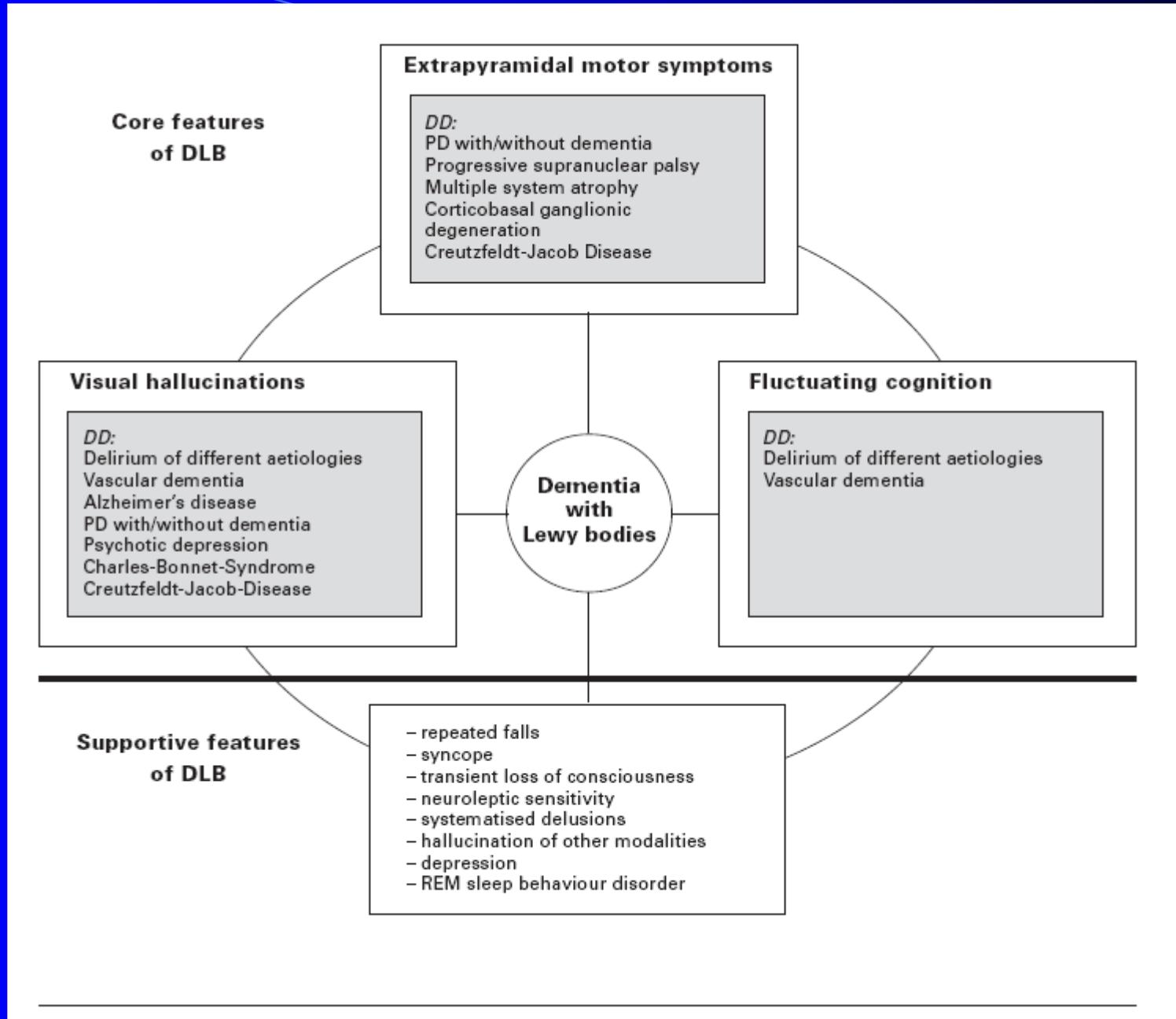
Percentuale di controlli anziani normali (barre vuote), pazienti con demenza con corpi di Lewy (DLB, barre nere) e pazienti con malattia di Alzheimer (AD, barre grigie) e “Fluctuations Composite Score”.

Qualitative performance characteristics differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease

K Doubleday, J S Snowden, A R Varma and D Neary
J Neurol Neurosurg Psychiatr 2002;72:602-607



Percentuale di pazienti con intrusioni. *Language, memory, e motor interference* sono intrusioni all'interno dei test; *associative intrusions* sono intrusioni correlate semanticamente; *environmental intrusions* sono intrusioni esterne, visive.



What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia?

Brain (2006), 129, 729–735

Table I Demographics of patient groups

	DLB (n = 23)	AD (n = 94)	P-value*
Age at first presentation	73.7 ± 4.8	74.8 ± 8.4	0.5
Age at onset	70.2 ± 6.1	70.1 ± 8.0	0.9
Age at death	79.6 ± 5.8	81.3 ± 8.0	0.3
Gender (% female)	43	48	0.6
Education	14.7 ± 2.8	14.4 ± 3.3	0.7
DRS at first presentation	123.6 ± 8.0	125.7 ± 7.9	0.3
MMSE at first presentation	24.0 ± 4.2	25.0 ± 2.7	0.2

What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia?

Brain (2006), 129, 729–735

Table 2 Frequency of clinical features in patient groups

	DLB (n = 23)	AD (n = 94)	P-value*
Visual hallucinations	5 (22)	1 (1)	0.001
Extrapyramidal signs	6 (26)	15 (16)	0.3
Visuospatial impairment on DRS-C	17 (74)	42 (45)	0.011
Wrong MMSE pentagon copy	7 (30)	15 (16)	0.1

Numbers in parentheses are percentages. DRS-C = Dementia Rating Scale—Construction Subscale. Other abbreviations are as in Table 1. *Fisher exact test.

What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia?

Brain (2006), 129, 729–735

Table 3 Sensitivity, specificity, predictive values, and odds ratios of clinical variables for distinguishing DLB from Alzheimer's disease

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Odds ratio (95% CI)
Visual hallucinations	0.22	0.99	0.83	0.84	25.8 (2.8–234.6)
Extrapyramidal signs	0.26	0.82	0.26	0.82	1.6 (0.5–4.7)
Visuospatial impairment on DRS-C	0.74	0.55	0.29	0.90	3.5 (1.3–9.7)
Wrong MMSE pentagon copy	0.30	0.84	0.32	0.83	2.3 (0.8–6.6)

PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value. Other abbreviations are as in Table I.

What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia?

Brain (2006), 129, 729–735

To determine which clinical feature(s) [among visual hallucinations (VH), extrapyramidal signs (EPS) and visuospatial impairment] in the earliest stages of disease best predicted a diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) at autopsy, first-visit data of 23 pathologically proven DLB and 94 Alzheimer's disease cases were compared. There were no group differences with regard to age, gender, education or global severity of dementia at presentation (mean Mini-Mental State Examination: 24.0 versus 25.0, mean Dementia Rating Scale: 123.6 versus 125.7). DLB patients at initial presentation displayed an increased frequency of VH ($P = 0.001$), but not EPS ($P = 0.3$), compared to Alzheimer's disease patients. However, only a minority of DLB cases had either VH (22%), EPS (26%) or both (13%). In contrast, although not a core feature, visuospatial/constructional impairment was observed in most of the DLB cases (74%). Among clinical variables, presence/recent history of VH was the most specific to DLB (99%), and visuospatial impairment was the most sensitive (74%). As a result, VH at presentation were the best positive predictor of DLB at autopsy (positive predictive value: 83% versus 32% or less for all other variables), while lack of visuospatial impairment was the best negative predictor (negative predictive value: 90%). We conclude that the best model for differentiating DLB from Alzheimer's disease in the earliest stages of disease includes VH and visuospatial/constructional dysfunction, but not spontaneous EPS, as predictors. This suggests that clinical history plus a brief assessment of visuospatial function may be of the greatest value in correctly identifying DLB early during the course of disease.

Table 4 Dementia with Lewy bodies: demographic features, clinical profile, pathology and genetics

Age of onset	Usually over 40 years. Most common in elderly
Sex ratio	Affects males at least as or more often than females
Duration	Variable, range 1–12 years. Often more rapid course than Alzheimer's disease.
Main clinical features	Hallucinations, fluctuating mental state, extrapyramidal signs
Gross pathological features	Mild generalized cortical atrophy, depigmentation of substantia nigra
Histopathology	Lewy inclusion bodies in cerebral cortical neurones, usually layers V and VI mostly in cingulate and entorhinal cortex. Ubiquitin protein. Lewy bodies in substantia nigra. Numerous cortical deposits of amyloid A4 protein in 40% of patients. A few tangles present, more in the hippocampus and entorhinal cortex, and such patients have an amyloid angiopathy
Genetics	Usually sporadic

Comparison of features of Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease

Alzheimer's disease	Diffuse Lewy body disease
Cortical neuritic plaques, neurofibrillary tangles	Cortical Lewy bodies
Accounts for 50%-60% of all dementias	Accounts for 15%-20% of all dementias
Equally prevalent in men and women	Twice as prevalent in men
Often familial	Rarely familial
Some day-to-day variability	Prominent day-to-day variability
Abrupt deterioration always indicates superimposed illness or drug reaction	Abrupt deterioration common, may be idiopathic ("pseudodelirium")
Parkinsonian features very rare, occur late in illness	Parkinsonian features obvious early in illness

DEMENZE con caratteristiche CORTICALI

- Precoce comparsa di disturbi della memoria di rievocazione, con difficoltà nell'immagazzinare nuove informazioni
- Alterazioni delle funzioni simboliche (*afasia, aprassia, agnosia, acalculia*)
- Incapacità di pensiero astratto
- Perdita della capacità di critica e di giudizio
- Affettività caratterizzata da disinibizione o indifferenza
- Motilità compromessa solo in stadio avanzato