



*AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO  
"PAOLO GIACCONE" DI PALERMO*

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)  
PER LA DEMENTIA DI ALZHEIMER**

REDAZIONE	<i>Prof. M. Barbagallo, Prof. M. Ciaccio, Prof. M. Midiri, Prof. G. Salemi, Prof. A. Firenze, Dott. P. Damiani, Dott. F. Rocca</i>
APPROVAZIONE	<i>Dott. Luigi Aprea</i>
AUTORIZZAZIONE	<i>Ing. Alessandro Caltagirone</i>

**STATO DELLE REVISIONI**

REV. N.	SEZIONI REVISIONATE	MOTIVAZIONE DELLA REVISIONE	DATA
0		PRIMA EMISSIONE	10/12/2020



## INDICE

1	Premessa	Pag .2
2	Obiettivi del PDTA e benefici attesi	Pag.3
3	Scopo	Pag.3
4	Abbreviazioni	Pag.3
5	Destinatari	Pag.4
6	Matrice della Responsabilità	Pag.4
7	Inquadramento Epidemiologico e Clinico	Pag.5
8	Inquadramento diagnostico	Pag.7
9	Algoritmo operativo del PDTA Demenza	Pag.12
10	Bibliografia	Pag.13
11	Flowchart PDTA Demenza	Pag.14

### 1. PREMESSA

La Demenza è una malattia cronico-degenerativa che, in accordo con la quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM V) pubblicato dall'*American Psychiatric Association*, è caratterizzata da un'alterazione di più funzioni cognitive, che rappresenta un declino rispetto al livello di funzionamento precedentemente raggiunto. Pertanto, la Demenza interferisce con l'indipendenza nelle attività della vita quotidiana, non si verifica esclusivamente nel corso di uno stato confusionale o delirio e non è meglio spiegata da un altro disturbo mentale.

La Demenza è in crescente aumento nella popolazione generale a causa dell'incremento dell'aspettativa di vita e l'età ne rappresenta il principale fattore di rischio. Le Demenze possono essere classificate in primarie o degenerative, come la Malattia di Alzheimer (*Alzheimer Disease*, AD), e secondarie, come la Demenza Vascolare. La forma più comune di Demenza è l'AD, che rappresenta circa il 60% di tutte le forme; il 10-20% è su base vascolare. Altre forme di Demenza degenerativa primaria sono rappresentate dalla Demenza a Corpi di Lewy (*Dementia with Lewy Bodies*, DLB) e dalla Demenza Fronto-Temporale (*Fronto-Temporal Dementia*, FDT).

L'aspetto gestionale di patologie così complesse, sia nella fase diagnostica che in quella dell'inquadramento terapeutico, prevede il coinvolgimento di diverse figure specialistiche.



Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nasce, pertanto, dalla necessità di coordinare tutti i Professionisti coinvolti e di pianificare il percorso di cura più appropriato in modo da garantire continuità, omogeneità ed equità, ottimizzando le risorse disponibili.

## 2. OBIETTIVI DEL PDTA E BENEFICI ATTESI

Il presente documento è stato stilato per consentire una diagnosi precoce di Demenza al fine di ridurre i tempi tra presentazione clinica e trattamento ed offrire le più appropriate e sicure soluzioni terapeutiche presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria "Paolo Giaccone" di Palermo in cui operano due Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD), attivi rispettivamente presso la UOC di Geriatria e la UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia.

## 3. SCOPO

Lo scopo del presente documento è definire un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale per la gestione integrata del paziente con declino cognitivo, al fine di garantire l'appropriatezza degli interventi erogati, pianificati sulla base delle esigenze personali, familiari e cliniche del paziente, rendendo omogenea l'assistenza del paziente e favorendo l'interazione e la stretta collaborazione tra tutti i Professionisti che intervengono nel processo di cura del paziente affetto da Demenza.

## 4. ABBREVIAZIONI, DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA

AD= Alzheimer Disease  
FTD= Fonto Temporal Disease  
VCD= Vascular Cognitive Disorder  
MCI= Mild Cognitive Impairment  
CDCD= Centro Disturbo Cognitivo Demenze  
AOU = Azienda Ospedaliera Universitaria  
LG = Linea Guida  
MMG = Medico di Medicina Generale  
PDTA = Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale  
MMSE= Mini Mental State Examination  
BADL e ADL=Basic Activities of Daily Living  
IADL= Instrumental Activities of Daily Living  
NPI =Neuropsychiatric Inventory



## 5. DESTINATARI

Il presente PDTA è rivolto a pazienti con sospetto declino cognitivo ed è articolato in tre fasi:

- ⇒ Sospetto diagnostico
- ⇒ Diagnosi
- ⇒ Trattamento

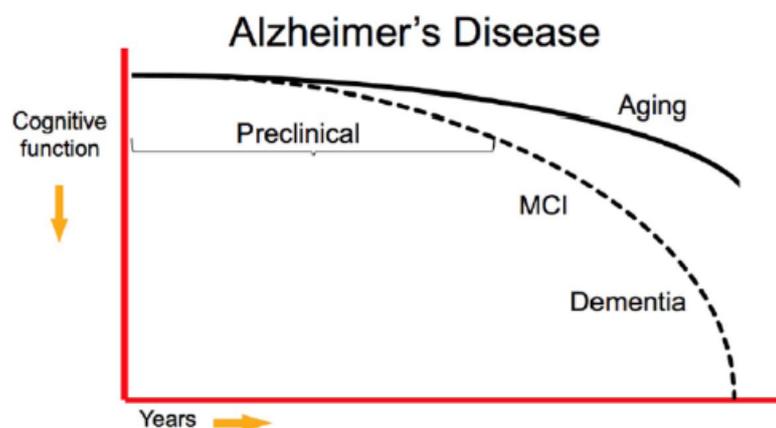
## 6. MATRICE DELLE RESPONSABILITA'

PROCESSI	PROCESSO INCLUSO NEL PDTA?	STRUTTURE COINVOLTE
Sospetto Diagnostico	Si	MMG, Medici specialisti ospedalieri, Medici specialisti territoriali ed ospedalieri, specialisti CDCD
Diagnosi	Si	Geriatra, Neurologo, Psichiatra, Neuropsicologo, Neuroradiologo, Medico di Medicina Nucleare, Medico di laboratorio, Infermiere
Trattamento	Si	Geriatra, Neurologo, Psichiatra, Neuropsicologo, Infermiere



## 7. INQUADRAMENTO EPIDEMIOLOGICO E CLINICO

Il termine Demenza comprende uno spettro di patologie caratterizzate da un deterioramento cognitivo globale, cronico e generalmente irreversibile, che determina l'alterazione progressiva di funzioni quali memoria, ragionamento, linguaggio, capacità di orientarsi, di svolgere compiti motori complessi e, inoltre, alterazioni della personalità e del comportamento, tali da compromettere l'autonomia del soggetto nello svolgimento delle normali attività di vita quotidiana. Le Demenze possono essere classificate in primarie o degenerative e secondarie. L'AD rappresenta la causa più frequente di Demenza; altre forme di Demenza degenerativa primaria sono rappresentate dalla Demenza a Corpi di Lewy e dalla Demenza Fronto-Temporale. Le Demenze secondarie includono demenze vascolari, oggi raggruppate sotto il termine di *Vascular Cognitive Disorder (VCD)*, disturbi endocrino-metabolici (ipo- ed ipertiroidismo, ipo- e iperparatiroidismo, IRC, ecc.), malattie metaboliche ereditarie, malattie infettive ed infiammatorie del SNC. Non è raro osservare in un paziente la presenza di forme miste di Demenza, quali la presenza contemporanea di AD e Demenza Vascolare e tale comorbidità diventa maggiore nei soggetti con età uguale o superiore agli 80 anni. Il declino cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment [MCI]*) è una condizione clinica caratterizzata da un deficit di uno o più domini cognitivi con nullo o minimo impatto sull'autonomia del paziente. Tale condizione clinica, che ha una prevalenza del 10-15% nella popolazione ultrasessantenne, rappresenta una condizione associata ad un significativo rischio di sviluppo di Demenza (vedi figura sottostante). Studi di letteratura indicano che i soggetti con MCI hanno un rischio di evoluzione a Demenza e AD di circa 5 volte superiore rispetto ai soggetti senza declino cognitivo lieve. Pertanto, l'MCI rappresenta una condizione clinica che necessita di notevole attenzione.





La Demenza è in crescente aumento nella popolazione generale ed è stata definita secondo il Rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e di Alzheimer Disease International del 2016 come *una priorità mondiale di salute pubblica*. Le stime più recenti a livello internazionale indicano che nel mondo vi sono circa 35,6 milioni di persone affette da Demenza, con 7,7 milioni di nuovi casi ogni anno e un nuovo caso di Demenza diagnosticato ogni 4 secondi. Il numero di persone con Demenza, e principalmente AD, dovrebbe triplicare nei prossimi 40 anni. In Italia circa 1 milione di persone sono affette da Demenza e circa 3 milioni sono, direttamente o indirettamente, coinvolte nell'assistenza dei loro cari. Questi presentano una sopravvivenza media dopo la diagnosi di 4-8-anni con perdita media di circa 3 anni di vita rispetto a persone di pari età senza Demenza. In ultimo, la stima dei costi nel mondo è di 604 miliardi dollari/anno e tale cifra subirà un incremento progressivo nei prossimi anni rappresentando una continua sfida per i sistemi sanitari. In un paese come il nostro, che invecchia rapidamente ed è già oggi uno di quelli a più alto indice di vecchiaia in Europa, tali dati epidemiologici sopra descritti sono ancora più allarmanti. Pertanto, tutti i Paesi dovrebbero includere le Demenze nei loro programmi di salute pubblica; a livello internazionale, nazionale, regionale e locale sono necessari programmi e coordinamento su più livelli e tra tutte le parti interessate.

Dal punto di vista neuro-patologico, le alterazioni patognomiche dell'AD sono la spiccata atrofia corticale con prevalenza a livello temporale mesiale, le placche amiloidee ed i grovigli neurofibrillari. La presenza di questi processi neurodegenerativi può essere evidenziata già nelle fasi di pre-demenza con notevole accuratezza diagnostica mediante la valutazione dei marcatori biochimico-clinici che includono il dosaggio di biomarcatori liquorali, quali il peptide beta amiloide 1-42 (A $\beta$  1-42), la proteina tau totale (tTau), la proteina tau fosforilata (pTau) ed i loro rapporti, e la tomografia ad emissione di positroni (PET) con FDG (FDG-PET) per valutare il metabolismo glucidico a livello cerebrale e la PET con tracciante per l'amiloide. In ultimo, l'*imaging* morfologico con risonanza magnetica consente la valutazione del grado di trofismo encefalico globale e regionale specificatamente coinvolto in alcune forme di demenza quali il lobo temporale mesiale e la corteccia cingolata.

## 7.1 EPIDEMIOLOGIA

L'invecchiamento rappresenta il fattore di rischio più importante per la Demenza, con oltre il 90% delle Demenze che si presentano dopo i 65 anni. Con un aumento dell'età media della popolazione, l'incidenza e la prevalenza della Demenza continuano ad aumentare costantemente in tutto il mondo.



Nel 2015, il World Alzheimer Report, una metanalisi completa di studi basati sulla popolazione, ha stimato che 46,8 milioni di persone in tutto il mondo vivono con Demenza e che tale numero dovrebbe raggiungere 131,5 milioni entro il 2050. In Italia, il numero di nuovi casi di Demenza nel 2020 è stato stimato essere pari a circa 1 milione e di questi 600.000 soffrono di AD. In Sicilia la popolazione *over 65* è di oltre 1 milione di persone, con circa 62.500 casi di Demenza. In Italia il costo medio annuo per assistere i soggetti dementi è stato stimato pari a 70.587 euro pro capite, comprensivo dei costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale, di quelli che ricadono direttamente sulle famiglie e dei costi indiretti (gli oneri di assistenza che pesano sui *caregiver*).

## 8. INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

### Sospetto diagnostico e diagnosi precoce: il ruolo del MMG

Attualmente, i farmaci disponibile sono solamente sintomatici, ma entro pochissimi anni saranno anche disponibili farmaci capaci di bloccare i meccanismi neurodegenerativi che causano la malattia. Pertanto, al fine di garantire la massima efficacia del trattamento, di per sé molto impegnativo e costoso, sarà fondamentale effettuare una diagnosi precoce, selezionando quindi i pazienti prima dello stadio di Demenza conclamata, quando le risorse terapeutiche non hanno più un significativo impatto sulla progressione della malattia. Tale tempestività permette una gestione ottimale del paziente sia sul versante farmacologico che non, a prescindere dalla disponibilità di terapie capaci di bloccare la malattia. Peraltro, tale prospettiva è prossima, e richiede fin da ora la necessità di essere capaci ed affidabili a selezionare accuratamente i pazienti più appropriati che possano beneficiare al massimo della terapia stessa.

Per individuare i segni della malattia precocemente, prima che essa sia nella fase di Demenza conclamata, il MMG deve disporre di strumenti idonei ed attendibili, ma anche semplici e veloci, da somministrare ai suoi assistiti con un'età >65 anni o in generale a quei soggetti che lamentano i primi deficit mnesici. Ad esempio, il questionario BICQ (Figura 1) è un utile strumento creato appositamente per il MMG, che fornisce in pochi minuti un dato oggettivo (punteggio inferiore a 10) su cui basare un sospetto diagnostico di deterioramento cognitivo. Il ruolo del MMG è quello di intercettare il più precocemente possibile i pazienti con un sospetto di declino cognitivo iniziale, avviare le indagini di base che consentano di escludere le cause trattabili di declino cognitivo (carenziali o metaboliche) effettuando semplici esami di sangue mirati, quali gli esami ematochimici routinari, dosaggi di vitamina B12 e folati oltre che di ormoni tiroidei e di inviare tempestivamente il paziente ai CDCD per le indagini di secondo livello (v. sezione "Diagnosi")



Figura 1 Questionario BICQ

Basic Italian Cognitive Questionnaire (BICQ)	
1. Quanti anni ha?	8. Come si chiamano (o si chiamavano) i suoi genitori?
2. Qual è la sua data di nascita?	9. Come si chiamano i suoi nipoti?
3. Dove è nato?	10. Può dirmi quanto costa un chilo di pane?
4. Fino a quale età è andato a scuola?	11. Mi dice due marche di pasta?
5. Dove abita?	12. Deve pagare 6,5 € e consegna una banconota da 10 €. Quanto si aspetta di resto?
6. Qual è la data di oggi e il giorno della settimana?	
7. Chi c'è qui con lei?	

*Ogni domanda esatta genera un punto. Il cut-off è 10 sulle 12 domande. Persone con valori superiori a 10 non sono deteriorate; persone con punteggio uguale o inferiore debbono essere inviate in un Centro Alzheimer o in altri presidi diagnostici per la conferma della patologia.*

### Diagnosi

La diagnosi di Demenza/AD compete ai CDCD, che costituiscono la prima risposta specializzata nella gestione del malato e dei familiari e rappresentano la base su cui si realizza la presa in carico del soggetto demente. I CDCD, integrati con gli altri interlocutori che intervengono in maniera differenziata nel lungo percorso gestionale della malattia (MMG, presidi ospedalieri, distretto, associazioni di volontariato, ecc.) devono garantire interventi razionali, puntuali ed economici o possibile al fine di garantire al paziente un rapido accesso alla terapia. Ciò diventa fondamentale alla luce delle imminenti, nuove terapie attese per il prossimo, recente, futuro.

Il percorso diagnostico deve prevedere i seguenti momenti:

- Identificazione del declino cognitivo attraverso:
  - ⇒ Anamnesi familiare, fisiologica, patologica prossima e remota;
  - ⇒ Esame obiettivo generale e neurologico;
  - ⇒ Valutazione cognitiva e funzionale di I livello;
  - ⇒ Valutazione cognitiva di II livello, la quale verrà effettuata al fine di:
    1. Identificare i soggetti con MCI associati al processo neuropatologico dell'AD (ie. *MCI due to AD*), passibili di terapia attuale e futura per la Demenza, ed identificare la presenza di MCI in altre demenze (Parkinsonismi, VCD, FTD, etc)



2. Diagnosi differenziale delle forme di Demenza, soprattutto per le forme ad insorgenza precoce e per le forme a difficile inquadramento clinico (eg. Varianti FTD, demenze con parkinsonismo, etc);
  - ⇒ Esami strumentali: Risonanza Magnetica (RM) encefalo senza mezzo di contrasto o, quando non possibile, Tomografia Computerizzata (TC) cerebrale senza e/o con mezzo di contrasto.
  - ⇒ Esami di laboratorio di routine per escludere forme secondarie di Demenza

Se la presenza di deficit cognitivi non riconducibili a cause secondarie è confermata, è possibile procedere ad approfondimento diagnostico con l'utilizzo di marcatori biochimico-clinici, al fine di confermare la presenza di una malattia degenerativa ed effettuare una corretta diagnosi differenziale tra le varie forme di Demenza: dosaggio liquorale dei marcatori di neurodegenerazione e FDG-PET cerebrale.

Nel caso si sospetti una forma di declino cognitivo associato a disfunzione del sistema extrapiramidale (ad esempio Demenza a Corpi di Lewy) è possibile effettuare una tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) con ioflupane ( $^{123}\text{I}$ ) (DatSCAN).

Questi strumenti richiedono una competenza specifica e dedicata, con controllo di qualità internazionale e rigorose procedure di standardizzazione. Diviene fondamentale seguire un rigoroso protocollo di pre-selezione sia per garantire la qualità della diagnosi che per contenere le spese di tali procedure.

#### Valutazione cognitiva e funzionale di I e II livello

La valutazione cognitiva di I livello prevede i seguenti strumenti:

- ⇒ MMSE (*Mini Mental State Examination*): test di screening per il deterioramento cognitivo globale
- ⇒ MOCA (Montreal Cognitive Assessment): test di screening per MCI
- ⇒ BADL e IADL [*Basic Activities of Daily Living (ADL); Instrumental Activities of Daily Living (IADL)*]: scale per la valutazione funzionale del soggetto
- ⇒ Test dell'orologio: test multidimensionale che valuta la prassia costruttiva, il ragionamento logico e la capacità visuo-attentiva
- ⇒ NPI (*Neuropsychiatric Inventory*): *gold-standard* per la valutazione dei disturbi comportamentali nel soggetto con MCI e demenza



Successivamente, il paziente potrà essere sottoposto ad una valutazione cognitiva e comportamentale completa atta a valutare principali domini cognitivi, utilizzando batterie di test standardizzati.

#### Esami strumentali.

Il paziente sarà sottoposto a esame RM encefalo con scanner ad alto campo (1.5 o 3T) con sequenze morfologiche convenzionali (2D) e volumetriche (3D). Il protocollo includerà pesature:

- T1, anche 3D, per un ottimale bilancio del trofismo encefalico;
- T2 e T2-FLAIR, anche 3D, per la valutazione qualitativa del grado di leucoaraiosi;
- 3D SWI per il riscontro di eventuali microsanguinamenti o calcificazioni parenchimali;
- 2D echo-planari DWI per l'identificazione di lesioni vascolari su base ischemica in fase acuta.

Le immagini morfologiche volumetriche acquisite saranno potenzialmente utilizzabili per analisi quantitative semiautomatiche.

In una selezione di pazienti saranno inoltre acquisite sequenze ultrastrutturali (tensore di diffusione), funzionali (fMRI in condizioni di riposo vigile) e di perfusione (*arterial spin labeling*).

#### Esami di laboratorio di routine

Queste indagini includono: screening ematochimico di routine con emocromo e lipidi serici, il dosaggio dei livelli circolanti di TSH, Acido Folico, Vitamina B12, Omocisteina e Vitamina D.

#### Dosaggio liquorale dei marcatori di neuro degenerazione

Il liquor o liquido cefalorachidiano è un liquido incolore e limpido che si trova a livello del sistema nervoso centrale. Il campione si ottiene mediante una puntura lombare (rachicentesi) che viene eseguita attraverso l'inserimento di un ago sottile nello spazio compreso tra le vertebre L4 e L5 o tra L3 e L4, raccolto in specifiche provette e processato in laboratorio, secondo le linee guida internazionali. Il dosaggio dei biomarcatori liquorali viene eseguito in chemiluminescenza su una piattaforma automatizzata (Lumipulse G1200, Fujirebio). Nel liquor di pazienti affetti da AD si può osservare un pattern biochimico-clinico caratterizzato da un incremento dei livelli di proteine tTau e pTau e riduzione dei livelli di proteina A $\beta$ 42 e del rapporto A $\beta$ 42/A $\beta$ 40. Lo studio dei biomarcatori liquorali consente di migliorare l'accuratezza diagnostica fornendo un importante supporto nel distinguere l'AD da altre forme di Demenze degenerative.



Esami di imaging funzionale/medicina nucleare

Lo scopo di questi esami è confermare la presenza di un processo neurodegenerativo e, allo stesso tempo, identificare eventuali pattern di ipometabolismo suggestivi per le diverse forme di Demenze degenerative. Pertanto, è un esame utile per migliorare l'accuratezza diagnostica, soprattutto nelle forme con presentazione clinica atipica.

⇒  $^{18}\text{F}$ FDG-PET

L'esame prevede la somministrazione endovenosa di un radiofarmaco, il fluorodesossiglucosio ( $^{18}\text{F}$ -FDG), circa 45 minuti prima dell'effettuazione dell'esame. L'acquisizione delle immagini ha una durata di circa 15 minuti

⇒ *DatSCAN*

La SPECT con ioflupane ( $^{123}\text{I}$ ) o *DatSCAN* è una tecnica indicata per rilevare la riduzione di terminazioni neuronali dopaminergiche funzionali nel corpo striato, utile nella diagnosi differenziale di pazienti adulti affetti da malattia di Parkinson e/o parkinsonismi plus (es. atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione cortico-basale). Inoltre, rappresenta un utile strumento per supportare la diagnosi differenziale tra demenza a corpi di Lewy e AD.



## 9. ALGORITMO OPERATIVO DEL PDTA DEMENZE

- 1) Il paziente che giunge presso i due CDCD (centro per il declino cognitivo e demenze) dell'A.O.U.P. "Paolo Giaccone", ubicati presso le UU.OO. di Geriatria e di Neurologia, con sospetto di declino cognitivo è sottoposto, in regime ambulatoriale, ad una anamnesi accurata, un esame obiettivo generale e neurologico, una valutazione cognitiva e funzionale di I livello;
- 2) Se durante la I visita presso il CDCD, il sospetto di declino cognitivo è confermato, il paziente sarà successivamente sottoposto a: i) valutazione cognitiva di II livello e prelievo di sangue per l'esecuzione degli esami di laboratorio di routine, per escludere la presenza di cause secondarie di declino cognitivo. Inoltre, sarà prenotata la risonanza magnetica da eseguire nei giorni successivi presso la U.O.C. di Radiologia che sarà effettuata previa erogazione della impegnativa da parte dello specialista;
- 3) Dopo aver escluso la presenza di cause secondarie di declino cognitivo, sulla base dei risultati degli esami di *neuroimaging* e di laboratorio, dall'ipotesi diagnostica e, talvolta, dall'età del paziente, il medico specialista proporrà l'esecuzione e la prenotazione di una FDG-PET cerebrale e/o SPECT cerebrale (anche queste dietro rilascio di impegnativa) e della rachicentesi diagnostica per lo studio dei biomarcatori liquorali che saranno eseguiti presso la U.O.C. Medicina di Laboratorio. Questi saranno effettuati in regime di Day Service, presso le UU.OO. a cui afferiscono i CDCD.
- 4) Una volta posta la diagnosi, si somministrerà la terapia più appropriata in base al tipo di declino cognitivo diagnosticato. Il paziente sarà seguito e monitorato presso gli ambulatori specialistici, avviato a percorsi di cura farmacologici (con inibitori Ach e Memantina) e non, comprendendo la possibilità di essere incluso in trials clinici di FASE II-III internazionali, che prevedono l'utilizzo di anticorpi contro la beta amiloide, e proteina tau, e altri farmaci in fase di sperimentazione. Verranno, inoltre, previsti protocolli di stimolazione magnetica transcranica (TMS) e/o Stimolazione Transcranica a Corrente Diretta (TDCS) a fini riabilitativi, approvati dal Comitato etico dell'A.O.U.P. Policlinico. I pazienti potranno, inoltre, essere inseriti all'interno di programmi di terapia non farmacologiche come la *Reality Orientation Therapy* (ROT), la memory Training, l'arte-terapia e la musicoterapia, attivi presso il CDCD afferente alla U.O. di Geriatria e presso il Centro Diurno afferente alla U.O. di Neurologia e Neurofisiopatologia.



## 10. BIBLIOGRAFIA

- Agnello L, et al. *Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers measured by chemiluminescent enzyme immunoassay for Alzheimer Disease diagnosis*. Scand J Clin Lab Invest. 2020.
- Alzheimer's Association. (2019) *Alzheimer's Disease Facts and Figures*. *Alzheimers Dementia* (2019);15(3):321-87.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th Ed. (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Boccardi M, et al. *Italian consensus recommendations for the biomarker-based etiological diagnosis in MCI patients*. *Eur J Neurol*. 2019. 27(3):475-483
- Fazio – Loeb (2019). *Neurologia*. Seu, Roma.
- G.M. McKhann et al. *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia* 7 (2011) 263–269
- <http://www.salute.gov.it>
- M.S. Albert et al. *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia* 7 (2011) 270–279
- McKeith IG et al. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium*. *Neurology*. (2017); 89(1):88-100.
- S.P. Caminiti et al. *FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort*. *NeuroImage: Clinical* 18 (2018) 167–177



11. FLOW CHART PDTA DEMENZA

