

DEMENZA FRONTOTEMPORALE: STORIA E SVILUPPO DEI CRITERI DIAGNOSTICI E STRUMENTI TESTISTICI PER I DISTURBI COMPORTAMENTALI

Lorenzo LORUSSO^{1,2}, Stefano ZAGO², Elisabetta SOLDINI³, Francesco BRIGO⁴ per conto del gruppo di Storia della Neurologia della SIN

¹ U.O.C., Neurologia & Stroke Unit, A.S.S.T. Lecco, Merate, LC

² U.O.C. Neurologia, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano

³ SC Neurologia, Salute Pubblica, Disabilità, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano.

⁴ Innovation, Research and Teaching Service (SABES-ASDAA), Teaching Hospital of the Paracelsus Medical Private University (PMU), Bolzano.

INTRODUZIONE

Le alterazioni del lobo frontale sono storicamente associate a comportamenti inadeguati e antisociali. Le prime segnalazioni risalgono a casi di soldati feriti in battaglia o a pazienti con tumori cerebrali (Finger, 1994). Già nel XIV secolo, Guido Lanfranchi descrisse due soldati con lesioni frontali che, oltre a deficit mnesici, presentavano uno stato di "ottusità". Nel 1614, Felix Platter osservò un paziente con un ampio tumore incapsulato nel lobo frontale che manifestava apatia e segni di demenza (Finger, 1994). Risale invece all'Ottocento il caso storicamente più noto di alterazione comportamentale da lesione traumatica dei lobi frontali: si tratta dell'americano Phineas Gage, caposquadra di un cantiere ferroviario, vittima di un incidente in cui una barra di ferro gli trapassò il cranio, distruggendo gran parte dei lobi frontali (Damasio, Grabowski, Frank et al., 1994). Il medico che lo ebbe in cura, John Martyn Harlow, documentò dettagliatamente i drastici cambiamenti della sua personalità: Gage divenne incostante, irriverente, incline alla bestemmia, privo di rispetto per gli altri, ostinato e incapace di portare a termine ciò che iniziava (Harlow, 1999). Sempre negli Stati Uniti, qualche anno dopo la vicenda di Gage, suscitò interesse anche il caso di Edward Muybridge, pioniere della fotografia del movimento. In seguito a un grave trauma cranico, Muybridge mostrò un marcato cambiamento di personalità, divenne sempre più impulsivo e bizzarro, fino a compiere un uxoricidio. Il suo comportamento fu ritenuto compatibile con una disfunzione della corteccia orbito-frontale e dei lobi temporali (Shimamura, 2002; Manjila, Singh, Alkhachroum et al., 2015). Muybridge fu quindi

processato, ma assolto: il suo fu il primo caso in cui venne invocata la non imputabilità dell'omicida per una lesione cerebrale frontale (Shimamura, 2002).

In Italia, nel 1869, Camillo Golgi pubblicò un interessante caso clinico: una nobildonna di 48 anni, identificata come B.A., che mostrava un progressivo deterioramento delle abilità sociali, divenendo infantile, capricciosa, priva di inibizioni e volgare (Golgi, 1873). Ne scaturì un acceso dibattito con il suo maestro Cesare Lombroso circa la genesi del disturbo: Golgi attribuiva il quadro a una causa organica, mentre Lombroso ipotizzava una forma tardiva di alienazione mentale. L'autopsia confermò l'intuizione di Golgi, rivelando la presenza di un meningioma frontale (Liberini e Spano, 1995). Nel 1888, il tedesco Moritz Jastrowitz descrisse un paziente con tumore frontale che presentava un quadro clinico con euforia, disinibizione, comportamento infantile, indifferenza e ridotta consapevolezza della propria condizione. Jastrowitz definì tale condizione con il termine "moria" (Erickson, Davin, Quinn et al., 2015). Alcuni anni dopo, nel 1894, Leonardo Bianchi fornì una serie di originali contributi inerenti alla relazione tra lobi frontali e comportamento umano, arrivando a coniare il termine "sindrome frontale" (Bianchi, 1894; 1920; DeRight, 2019).

La Prima Guerra Mondiale offrì un'opportunità unica per studiare ampie casistiche di pazienti con lesioni perforanti dei lobi frontali. Oltre ai deficit cognitivi, si riscontrarono frequentemente alterazioni emotive, quali euforia, apatia, perdita di iniziativa e depressione (Poppelreuter, 1918; Berger, 1919). Particolarmente emblematico è il caso del poeta Guillaume Apollinaire che, dopo una ferita da arma da fuoco alla testa, sviluppò irritabilità, ansia, aggressività e un'affettività ridotta verso la compagna – a cui in precedenza aveva dedicato dolci parole poetiche – tanto da far scrivere di un "amore assassinato" (Bogousslavsky, 2005). Nel periodo postbellico, diversi autori tra cui Foerster (1919), Isserlin (1923), Feuchtwanger (1923), Kleist (1931) e Grunthal (1936) documentarono sistematicamente alterazioni della personalità in pazienti con lesioni focali del lobo frontale. Per una sintesi di tali contributi, si rimanda alla rassegna di Klebanoff (1945).

MODIFICAZIONI COMPORTAMENTALI E DEMENZA

Per quanto concerne i disturbi comportamentali in corso di demenza, le prime osservazioni risalgono ad Arnold Pick, il quale, interessato alle atrofie selettive come causa di afasia, descrisse minuziosamente in una serie di lavori, tra il 1892 e il 1904, cinque pazienti con alterazioni del linguaggio accompagnate da manifestazioni comportamentali quali apatia e aggressività (Pick, 1892, 1901, 1904). L'esame autoptico rivelò in questi pazienti un'atrofia

circoscritta ai lobi temporali e, in parte, frontali, più marcata a sinistra, e un peculiare quadro istopatologico caratterizzato dalla presenza di inclusioni argirofile – i cosiddetti “corpi di Pick” – e neuroni ballonati acromatici – cellule di Pick. Oggi si ritiene che la sindrome descritta da Pick sia riconducibile per lo più alla forma attualmente conosciuta come variante semantica della demenza frontotemporale (svFTD), una forma che presenta, oltre a un progressivo depauperamento semantico-lessicale, anche alterazioni del comportamento (Garrard e Hodges, 2010). Originariamente, la diagnosi della malattia di Pick si basava esclusivamente su criteri anatomo-patologici. Tuttavia, nel 1926, l’italiano Francesco Bonfiglio scrisse un articolo nel quale distinse per la prima volta mediante un ragionamento clinico la demenza di Pick da quella di Alzheimer. In particolare, una paziente inquadrata come affetta da malattia di Pick presentava, congiuntamente a un disturbo afasico, un appiattimento affettivo nei termini di una grave apatia (Bonfiglio, 1926). Negli anni Trenta venne avanzata per la prima volta una possibile associazione tra malattia di Pick e Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) (von Braumnühl, 1932), ipotesi che trovò spazio nei decenni successivi (Van Reeth, Perier, Coers e von Bogaert, 1961; Zago, Aiello, Poletti et al., 2023). Ora sappiamo che la SLA può associarsi a differenti quadri istopatologici e genetici. Sul piano nosografico, bisogna attendere la metà degli anni Ottanta per assistere a una più chiara sistematizzazione nosografica delle forme di demenza frontotemporale (FTD) e delle alterazioni cognitive e comportamentali a esse associate. In particolare, nel 1986, si svolse, nell’ambito di un simposio satellite del decimo *International Congress of Neuropathology*, un dibattito riguardante l’esordio di quadro dementigeni connotati da marcati e improvvisi cambiamenti comportamentali, deficit esecutivi e atrofia circoscritta nelle regioni cerebrali anteriori (Brun e Gustafson, 2011; Snowden, 2023). Questo evento diede avvio a una serie di incontri organizzati sempre dal gruppo di ricerca dell’Ospedale Universitario di Lund (1986, 1992, 1998 e 2003), da cui emersero contributi fondamentali (Neary, Snowden, Bowen et al., 1986; Brun, 1987; Gustafson, 1987; Brun e Gustafson, 2011) che chiarirono che solo una minoranza di pazienti con diagnosi di malattia di Pick presenta il quadro anatomo-patologico caratteristico. Grazie al confluire di conoscenze dalla neuropsicologia, dal neuroimaging e dalla genetica, si arrivò a una definizione più ampia e moderna della FTD come entità clinico-patologica eterogenea capace di coprire tutte quelle forme che si manifestano primariamente come un disturbo della personalità, del comportamento e delle competenze linguistiche, associate a livello anatomopatologico a degenerazione dei lobi frontali e temporali, indipendentemente dalla specifica patologia istopatologica sottostante.

Da questa evoluzione concettuale derivò la prima importante classificazione clinica, proposta da Neary, Snowden, Gustafson et al. (1998), che individuava tre principali varianti della FTD: (a) una variante comportamentale (*behavioral variant* FTD, bvFTD), caratterizzata da disturbi della regolazione affettiva, dell'empatia, dell'inibizione e del giudizio morale; (b) una variante semantica, contraddistinta da un progressivo deterioramento delle conoscenze semantico-lessicali; (c) una variante non fluente, connotata da afasia progressiva non fluente. Da questo primo inquadramento diagnostico, i criteri clinici vennero ulteriormente affinati. Per quanto concerne la variante comportamentale, vi fu la messa a punto di criteri dettagliati da parte di Rasovsky, Hodges, Knopman et al. (2011) con un focus privilegiato sulla valutazione cognitivo-comportamentale, anche attraverso testistica e scale *ad hoc*, e l'apporto del neuroimaging e della genetica. Tali criteri sono stati ulteriormente aggiornati da diversi gruppi di ricerca, al fine di favorire una diagnosi sempre più precoce e accurata (Barker, Gottesman, Manoochchri et al., 2022; Benussi, Premi, Grassi et al., 2024).

Una delle problematiche più sentite è quella della distinzione tra disturbo psichiatrico e bvFTD, tema su cui hanno scritto Ducharme, Dols e Laforce (2020) e Icho, Korten, Reus et al. (2022). In tal senso, degno di nota al fine di una anamnesi mirata e di una discriminazione dai quadri psichiatrici è il *Questionnaire bvFTD (QFTD-NL 1.0)*, sviluppato nei Paesi Bassi (Icho, Korten, Reus et al., 2022).

Attualmente, la diagnosi di FTD si fonda su una valutazione multilivello che include: una anamnesi dettagliata, un adeguato inquadramento psichiatrico, visita neurologica, test neuropsicologici, scale cliniche per misurare i sintomi comportamentali, tecniche di neuroimaging, biomarcatori nel liquor e test genetici. All'interno della variante bvFTD, è utile distinguere tra sintomatologia prevalente di tipo *esternalizzante/disinibito*, caratterizzata da disinibizione, battute sconvenienti, comportamenti bizzarri e ossessivi, spese incontrollate, scarso insight, abuso alcolico, incremento degli impulsi sessuali), e sintomatologia prevalente di tipo *internalizzante/apatico* con apatia, umore fleppo, perdita di interesse per igiene e cura personale, chiusura sociale (Poletti e Bonuccelli, 2013).

L'interesse per il miglioramento della classificazione della FTD ha portato alla conduzione di studi epidemiologici, fondamentali per comprendere la diffusione della patologia e per la pianificazione degli approcci terapeutici (Logroscino, Piccininni, Binetti et al., 2019; Logroscino, Piccininni, Graff et al., 2023). Uno studio italiano condotto in due aree geografiche (Salento e Bresciano) ha evidenziato un'incidenza della FTD di 3.05 casi per 100.000 persone/anno, con un picco tra i 75 e i 79 anni (15.97 per 100.000). A livello

europeo, l'incidenza stimata delle varianti comportamentali e linguistiche della FTD è di 2,36 casi per 100.000 anni-persona, sottolineando come la FTD possa manifestarsi a qualsiasi età. Gli uomini hanno un'incidenza più elevata rispetto alle donne (2,84 vs. 1,91 casi per 100.000 anni-persona) e circa il 25-30% dei casi presenta una componente familiare spesso con trasmissione autosomica dominante (Logroscino, Piccininni, Graff et al., 2023). Le principali mutazioni genetiche coinvolte riguardano i geni *MAPT*, *GRN* (progranulina) e *C9orf72*; quest'ultimo, in particolare, rappresenta la causa genetica più frequente di FTD familiare e può essere associato anche alla SLA.

IL RISCHIO DI VIOLAZIONI SOCIALI E CRIMINALITÀ

A partire dalla metà degli anni Novanta sono stati condotti numerosi studi volti a esplorare le condotte inadeguate e antisociali nei pazienti affetti da bv-FTD in rapporto alle altre forme di demenza. Il primo contributo rilevante in questo ambito è rappresentato dal lavoro di Miller, Darby, Benson et al. (1996), condotto su 22 pazienti con diagnosi di FTD formulata secondo i criteri di Lund e Manchester dell'epoca, confrontati con un gruppo di controllo da 22 pazienti affetti da demenza di Alzheimer (AD). Tutti i soggetti furono sottoposti a SPECT cerebrale e le informazioni comportamentali vennero raccolte attraverso interviste ai familiari e l'uso di apposite scale. I risultati evidenziarono una significativa prevalenza di comportamenti antisociali nel gruppo con FTD: 10 dei 22 pazienti con FTD presentavano condotte trasgressive, contro un solo caso nel gruppo con AD. Tra i reati segnalati figuravano furti, aggressioni fisiche, commenti e *avances* a sfondo sessuale, linguaggio offensivo e inappropriato e resistenza a pubblico ufficiale o all'arresto. Gli autori dedicarono ampio spazio alle ricadute legali di tali condotte, sottolineando soprattutto l'impreparazione del sistema giudiziario nel riconoscere e gestire pazienti affetti da una patologia neurologica alla base del comportamento deviante. Numerosi studi successivi hanno confermato una netta prevalenza di comportamenti antisociali nei pazienti con bvFTD rispetto ad altre forme di demenza (Mendez, 2010; Diehl-Schmid, Perneszy, Koch, et al., 2013; Liljegren, Naasan, Temlett et al., 2015; Liljegren, Landqvist Waldö, Rydbeck e Englund, 2018; Liljegren, Landqvist, Frizell Santillo et al., 2019; Diehl-Schmid, Perneszy, Koch, et al., 2013; Shinagawa, Shigenobu, Tagai, et al., 2017; Mendez, 2022, Prent et al., 2023; Kumfor et al., 2024). Nello studio di Liljegren, Naasan, Temlett

et al. (2015), la percentuale di comportamenti criminali in persone affette da AD è risultata relativamente bassa (7.7%), contro il 37% dei pazienti con bvFTD, il 27% dei pazienti con svFTD e il 20% dei pazienti con malattia di Huntington. Nello studio di Shinagawa, Shigenobu, Tagai et al. (2017) è emerso che il 33% dei pazienti con bvFTD e il 21% di quelli con svFTD avevano commesso violazioni delle norme già prima della prima visita medica, contro il 6% dei pazienti con AD. Un dato interessante è emerso dallo studio di Diehl-Schmid, Perneczky, Koch et al. (2013), dove i pazienti con svFTD risultavano lievemente più inclini a commettere reati rispetto ai pazienti con bvFTD (56% vs. 54%). Tale dato non deve sorprendere in quanto è noto che i pazienti con svFTD presentano precocemente disturbi comportamentali.

Tra le tipologie di reato più gravi sono stati documentati casi di molestie sessuali, condotte sessuali devianti e atti di pedofilia (Mendez e Shapira, 2013). Invece, i casi di omicidio sembrano essere estremamente rari (Zago, Scarpazza, Difonzo et al., 2021). Tale dato è confermato anche da due studi retrospettivi multicentrici condotti in Finlandia e in Australia su ampie casistiche di detenuti per omicidio, in cui molto rari sono i casi di omicidio in corso di FTD (Baird, Kennett e Schier, 2020; Talaslahti, Ginters, Kautiainen et al., 2023). Le condotte trasgressive possono rappresentare spesso la manifestazione clinica d'esordio della bvFTD, rappresentando secondo alcuni autori una sorta di marker comportamentale precoce (Chase, 2015; Kiosses e Pantelides, 2021). Mendez (2010) ha coniato il termine "sociopatia acquisita" per descrivere la condizione di alcuni pazienti con FTD che agiscono senza consapevolezza della natura immorale delle proprie azioni o che, pur comprendendola, sono incapaci di inibirle. In termini giuridici, ciò corrisponde a una condizione di incapacità di intendere e di volere. Lo stesso autore ha successivamente osservato che, in alcuni casi, può emergere una dissociazione tra queste due capacità: alcuni pazienti, infatti, pur riconoscendo (parzialmente o pienamente) l'inadeguatezza del loro comportamento, non riescono comunque a controllarlo, configurando una capacità di intendere preservata ma non quella di volere (Mendez, 2010; 2022). I disturbi comportamentali e i reati commessi dai pazienti con bvFTD rappresentano un problema complesso dal punto di vista giudiziario e diversi lavori si sono soffermati sulle implicazioni giuridiche della malattia, che possono condurre a procedimenti legali e, in alcuni casi, alla detenzione (Berryessa, 2016; Sfera, Osorio, Gradini e Price, 2014; Mendez, 2010; Invernizzi, Marcone, Alberici et al., 2021, Sfera e Osorio, 2025). Sfera

e colleghi (2014; 2025) hanno sottolineato a tal proposito che la difficoltà a distinguere tra bvFTD e un disturbo antisociale di personalità o una psicosi fa sì che molti di questi pazienti, di fatto neurologici, vengano incarcerati. Nel 2021, all'interno del *Neuropsychiatric International Consortium for Frontotemporal Dementia*, è stato istituito il *Criminal Behaviour in bvFTD-NICFTD working group*, con lo scopo di promuovere la ricerca scientifica su questa problematica e sensibilizzare le istituzioni sui suoi risvolti medico-legali.

SCALE DI VALUTAZIONE DEGLI ASPETTI COMPORTAMENTALI

Nella letteratura del Novecento si ritrova un solo tentativo, antecedente agli anni Cinquanta, di cogliere mediante una scala – denominata *Malamud Rating Scale* – le modificazioni cognitivo-comportamentali conseguenti a lobotomie frontali (Malamud, Hoagland e Kaufman, 1946; Freeman, 1954). Tuttavia, è solo a partire dagli anni Ottanta che cominciano a essere sviluppate, soprattutto negli Stati Uniti, delle scale specificamente rivolte a cogliere gli aspetti comportamentali nell'ambito della demenza (Malloy e Grace, 2005). Tra le prime proposte meritano menzione: la *Neurobehavioral Rating Scale* (Levin, High, Goethe et al., 1987), mutuata dalla valutazione dei pazienti con trauma cranico, la *Columbia University Scale of Psychopathology in Alzheimer's Disease* (Devanand, Miller, Richards et al., 1992) e la *Cornell Scale for Depression in Dementia* (Alexopoulos, Abrams e Young, 1988). Questi strumenti, tuttavia, sono rimasti nel complesso poco utilizzati nella pratica clinica. Un importante passo avanti si è verificato nel 1994, quando Cummings, Mega, Gray e altri pubblicarono sulla rivista *Neurology* un articolo che dettagliava la *Neuropsychiatric Inventory (NPI)*, una scala destinata a ottenere ampia diffusione sia negli Stati Uniti che in Europa, compresa l'Italia, dove viene tuttora impiegata (Cummings, Mega, Gray et al., 1994; Morganti, Soli, Savoldelli et al., 2019). Si tratta di una intervista rivolta al caregiver che permette una valutazione articolata e completa del profilo comportamentale e psicopatologico dei pazienti con demenza. Si concentra su dieci domini comportamentali: deliri, allucinazioni, disforia (depressione), ansia, agitazione/aggressività, euforia, apatia, disinibizione, irritabilità/labilità, e attività motoria aberrante. Per ciascun dominio è prevista una domanda che accerta l'insorgenza di un cambiamento nel comportamento rispetto al periodo pre-morboso. Se il caregiver risponde in modo affermativo, vengono approfonditi frequenza, gravità e caratteristiche specifiche del sintomo. Per una revisione recente

dell'intervista si veda Cummings (2020). La prima scala concepita specificamente per valutare la demenza frontotemporale è la *Frontal Behavioural Inventory* (FBI), sviluppata e impiegata da Kertesz, Davidson e Fox (1997) in uno studio preliminare e dettagliata in un successivo articolo pubblicato da Kertesz, Nadkarny, Davidson e Thomas (2000). Lo strumento ha avuto un'importante diffusione internazionale ed è stata successivamente adattata e tarata per la popolazione italiana, anche con la collaborazione dello stesso Kertesz (si veda Alberici, Geroldi, Cotelli et al., 2007). Della FBI è stata poi fornita anche una versione ridotta, la *Mini-Frontal Behavioral Inventory* (*mini-FBI*), concepita da Cerami, Perdixi, Dodich et al. (2022) per consentire una più rapida verifica delle alterazioni comportamentali tipiche della bvFTD, facilitando al contempo la distinzione da altre demenze come quella di Alzheimer. Come l'originale, la *mini-FBI* indaga sintomi sia negativi che positivi e consente il calcolo di un indice comportamentale (*B-index*) che rappresenta il bilanciamento tra le due categorie sintomatologiche. Nel 1998, il gruppo francese dell'Università di Lille propose un'ulteriore scala denominata *Behavioral Frontotemporal Lobe Dysfunction Assessment Scale*. Anche in questo caso si tratta di una intervista al caregiver che consente di cogliere il quadro sintomatologico comportamentale attraverso una lunga lista di sintomi riconosciuti appartenere allo spettro della FTD (Lebert, Pasquier, Souliez, 1998). Tuttavia, tale strumento non è mai stato adattato in lingua italiana. Nel 2000, Shigenobu, Ikeda, Fukuhara e colleghi proposero la *Stereotypy Rating Inventory for FTLT* (SRI), una scala orientata a evidenziare sintomi comportamentali specifici della FTD rispetto ad altre forme di demenza. Essa si basa sull'osservazione da parte del caregiver o di un operatore sanitario e valuta tre aree: tipi di comportamenti stereotipati, modalità di cambiamento comportamentale e confronto con altri disturbi neurologici o psichiatrici (Shigenobu, Ikeda, Fukuhara et al., 2002). Nello stesso anno venne proposta la *Iowa Rating Scales of Personality Changes* (IRSPC), una scala che valuta trenta aspetti comportamentali per ognuno dei quali viene valutato sia la misura in cui il comportamento è presente sia il grado di cambiamento rispetto allo stato pre-morboso (Barrash, Tranel e Anderson, 2000). Tra gli item di valutazione sono previsti il funzionamento emotivo, il controllo comportamentale e il comportamento interpersonale (Barrash, Tranel e Anderson, 2000). Nel 2001 viene pubblicato il manuale relativo alla *Frontal Systems Behavior Scale* (FrSBe), una scala ideata da Grace e Malloy (2001) composta da 46 item, suddivisa in due sezioni: la prima compilata dal paziente, la seconda da una persona che ha contatti regolari con questo. Ogni sezione della FrSBe fornisce punteggi parziali per le sottoscale che misurano l'apatia, la disinibizione e la

disfunzione esecutiva, e un punteggio globale. I punteggi ottenuti su ciascuna scala vengono calcolati sia per il comportamento pre-morboso che per quello attuale, consentendo di interpretare il modificarsi del comportamento in conseguenza all'insorgere della malattia. La scala ha dimostrato di avere una buona affidabilità e sensibilità ai cambiamenti del comportamento nelle lesioni frontali focali rispetto ai pazienti con lesioni posteriori, la malattia di Huntington, la malattia di Parkinson, la demenza vascolare e il Mild Cognitive Impairment (Grace, Stout e Malloy, 1999; Malloy, Tremont, Grace e Frakey, 2007). In Italia, la scala ha trovato recente applicazione anche nell'ambito della valutazione degli aspetti extra-motori della SLA (Palumbo, Iazzolino, Callegaro et al., 2024). Nel 2007, *il Consortium of Mayo Clinic and University of California FTLD Centers* sviluppò una versione della *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR) specifica per la degenerazione lobare frontotemporale, denominata *FTLD modified CDR scale*, nota con l'acronimo *CDR-FTLD* (Knopman, Kramer, Boeve, et al., 2008). Tramite un'intervista al caregiver, la scala valuta la gravità della demenza nelle forme di bvFTD e nelle varianti afasiche primarie. La scala è stata validata in italiano da Borroni, Agosti, Premi et al. (2010), anche correlandola ai dati di perfusione cerebrale ottenuti tramite SPECT.

Parallelamente allo sviluppo di scale per la valutazione delle alterazioni comportamentali caratteristiche della demenza frontotemporale e delle condizioni neurodegenerative a essa correlate, come la sclerosi laterale amiotrofica. Tra questi si annoverano la sezione comportamentale dell'*Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen* (ECAS) (Abrahams, Newton, Niven et al., 2014), la *Beaumont Behavioral Inventory* (BBI) (Elamin, Pinto-Gram, Burke et al., 2017) e la *ALS Cognitive Behavioral Screen* (ALS-CBS), tutte adattate in italiano (Poletti, Solca, Carelli et al., 2016; Iazzolino, Pain, Aiello et al., 2022; Iazzolino, Pain, Paeotta, 2022; Tremolizzo, Lizio, Santangelo et al., 2020; Aiello, Solca, Greco et al., 2023). Della *ALS-CBS* è stata sviluppata anche una versione telefonica in italiano (*ALS-CBS-PhV*) di cui sono stati forniti i dati psicometrici (Aiello, Esposito, Giannone et al., 2021). Alla luce delle crescenti evidenze che indicano una maggiore incidenza di comportamenti antisociali e criminali nei pazienti con FTD, sono state recentemente proposte alcune scale specifiche. Kumfur, Wei, Ries et al. (2023) hanno proposto la *Misdemeanours and Trasgression Screener* (MATS) che esamina mediante due sezioni proposte rispettivamente al caregiver e al paziente FTD l'insorgenza di comportamenti antisociali. Un adattamento e traduzione della scala è stata effettuata in diverse lingue da parte del *Criminal Behaviour in bvFTD-NICFTD working group* al fine di

promuovere un utilizzo transnazionale. Phan, Reeder, Keener et al. (2023) hanno invece introdotto il Social Behavior Questionnaire (SBQ), un questionario di 26 item che permette di rilevare aspetti non considerati dalla MATS, come l'esposizione di genitali, l'infedeltà, i crimini finanziari, l'abuso di alcol o droghe e la violazione delle pratiche religiose, ampliando così il campo di rilevazione dei disturbi della condotta sociale. La Tabella 1 in appendice offre una sintesi degli strumenti proposti.

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI, RIABILITATIVI E EDUCATIVI

Le terapie attualmente disponibili per il trattamento della FTD sono ancora limitate. I trattamenti farmacologici si concentrano prevalentemente sulla gestione sintomatica: gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) hanno mostrato una certa efficacia nel migliorare alcuni disturbi comportamentali, mentre i farmaci anti-demenza tradizionali, come gli inibitori dell'acetilcolinesterasi, comunemente usati nella malattia di Alzheimer, si sono rivelati inefficaci nella FTD. Negli ultimi anni, l'attenzione della ricerca si è orientata verso lo sviluppo di terapie potenzialmente modificanti la malattia (i.e. terapie *disease-modifying*), volte a interferire con i meccanismi patogenetici alla base della neurodegenerazione, come l'aggregazione delle proteine tau e TDP-43. Gli studi clinici su farmaci innovativi, come gli inibitori dell'aggregazione della tau, non hanno finora portato a risultati clinicamente rilevanti, ma permangono speranze per i trial di fase I/II attualmente in corso (Logroscino, Imbimbo, Lozupone et al., 2019). Sono stati anche proposti trattamenti basati sulla stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) applicata bilateralmente sulla corteccia fronto-temporale, in cui si sono registrati miglioramenti nei sintomi neuropsichiatrici e un incremento della connettività intracorticale (Ferrucci, Mrakic-Sposta, Gardini, et al., 2018; Benussi, Dell'Era, Cosseddu et al., 2020; Tippet, Neophytou, Tao et al., 2024). Comunque, non mancano critiche a queste evidenze (Finsterer, 2024). Oltre agli interventi farmacologici e riabilitativi, negli ultimi decenni si è sviluppato un crescente interesse per trattamenti educativi e comportamentali finalizzati a migliorare la qualità della vita dei pazienti con FTD e dei loro caregiver. Questi approcci mirano a gestire i sintomi neuropsichiatrici attraverso strategie personalizzate, adattando l'ambiente e le modalità di interazione sociale. Tra le strategie attualmente utilizzate si annoverano: (a) interventi psicoeducativi per caregiver, per migliorare la gestione della disinibizione e dell'aggressività (Balachandran et al., 2021); (b) tecniche di rinforzo positivo, che favoriscono la regolazione

dei comportamenti impulsivi (UCSF Weill Institute for Neurosciences, 2017); (c) modelli di comunicazione strutturata, per compensare deficit linguistici e sociali (Rascovsky et al., 2011); (d) stimolazione multisensoriale e ambientale, per ridurre l'agitazione e migliorare la qualità della vita (Seeley et al., 2005).

In ambito di ricerca e supporto ai pazienti, un importante contributo è fornito nel nostro Paese dall'*Associazione Italiana Malattia Frontotemporale (AIMFT)*, un'organizzazione di volontariato fondata a Brescia nel 2010 e senza scopo di lucro. L'Associazione si dedica con impegno alla solidarietà nell'ambito della ricerca e alla sensibilizzazione sulla FTD e ha tra i suoi obiettivi: (a) supportare i familiari affinché i pazienti possano affrontare il loro percorso con la massima dignità; (b) promuovere la conoscenza della malattia presso la società, le istituzioni e le figure sanitarie; (c) organizzare eventi di sensibilizzazione e raccolta fondi; (d) incentivare l'accesso a centri specializzati per una diagnosi accurata, fondata su una valutazione mirata delle competenze cognitive e comportamentali. Inoltre, l'Associazione si impegna attivamente nella creazione di una rete di servizi e nell'avvio di ricerche scientifiche, contribuendo così a migliorare la qualità di vita delle persone con FTD e dei loro caregiver. A livello internazionale, una importante occasione di riflessione si è avuta nel giugno 2023, a Sydney, nell'ambito di un workshop intitolato *Criminal Risk Behaviours in People with Dementia*. Nel *Workshop*, che ha visto la partecipazione di esperti del settore legale, sanitario e delle forze dell'ordine, è emerso come i comportamenti criminali associati alla demenza stiano subendo un'evoluzione nel tempo in termini di gravità. Studi emergenti indicano che il 40% delle persone con demenza manifesta comportamenti a rischio, con il 25% che ha avuto contatti con le forze dell'ordine. Tuttavia, mancano protocolli dedicati per gestire questi casi e servono risposte non criminalizzanti e un miglior supporto per le persone con demenza, in particolare FTD, all'interno del sistema giudiziario. Nel corso del *Workshop* sono scaturite le seguenti proposte operative tese a migliorare la consapevolezza educando la comunità e le forze dell'ordine sui segni della demenza e sui comportamenti a rischio, ridurre il coinvolgimento della polizia creando percorsi di supporto alternativi, e rafforzare la collaborazione tra sanità, giustizia e servizi sociali.

L'incontro di Sydney ha favorito un panel per l'inquadramento e la valutazione dei comportamenti antisociali nella FTD, teso a considerare i seguenti aspetti: (a) ottenere una comprensione più chiara della natura e dell'entità dei cambiamenti comportamentali associati alla demenza; (b) evitare approcci di tipo punitivo o criminalizzante nei confronti

delle persone con FTD che manifestano violazioni comportamentali; (c) portare a conoscenza degli operatori sanitari e delle forze dell'ordine i quadri comportamentali tipici della demenza; (d) favorire l'accesso a Servizi dedicati per questa tipologia di pazienti e i loro caregiver; (e) ridurre l'intervento delle forze dell'ordine come prima risposta.

RIFERIMENTI

- Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15(1-2):9-14. doi: 10.3109/21678421.2013.805784. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23781974.
- Sfera Adonis, and Carolina Osorio, eds. *The Aging Criminal: Neurodegeneration Behind Bars.* Cambridge Scholars Publishing, 2025.
- Aiello, E. N., Esposito, A., Giannone, I., Diana, L., Woolley, S., Murphy, J., ... & Appollonio, I. ALS Cognitive Behavioral Screen-Phone Version (ALS-CBS™-PhV): norms, psychometrics, and diagnostics in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 2022; 1-8.
- Aiello EN, Iazzolino B, Pain D, Peotta L, Palumbo F, Radici A, Canosa A, Moglia C, Calvo A, Mora G, Chiò A. The diagnostic value of the Italian version of the Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2022;23(7-8):527-531. doi: 10.1080/21678421.2022.2051552. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35311435.
- Aiello, E. N., Solca, F., Greco, L. C., Torre, S., Carelli, L., Morelli, C., ... & Poletti, B. Equating norms between the ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS™) and the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) in non-demented ALS patients. *Journal of Neurology*, 2023; 270(8), 4090-4095.
- Alberici A, Geroldi C, Cotelli M, Adorni A, Calabria M, Rossi G, Borroni B, Padovani A, Zanetti O, Kertesz A. The Frontal Behavioural Inventory (Italian version) differentiates frontotemporal lobar degeneration variants from Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 2007;28(2):80-6. doi: 10.1007/s10072-007-0791-3. PMID: 17464470.
- Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry.* 1988; 1;23(3):271-84. doi: 10.1016/0006-3223(88)90038-8. PMID: 3337862.
- Baird A, Kennett J, Schier E. Homicide and dementia: An investigation of legal, ethical, and clinical factors of Australian legal cases. *Int J Law Psychiatry.* 2020; ;71:101578. doi: 10.1016/j.ijlp.2020.101578. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32768108.
- Balachandran, S., Matlock, E.L., Conroy, M.L. *et al.* Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Diagnosis and Treatment Interventions. *Curr Geri Rep* 2021; 10, 101–107 <https://doi.org/10.1007/s13670-021-00360-y>
- Barker MS, Gottesman RT, Manoochchri M, Chapman S, Appleby BS, Brushaber D, Devick KL, Dickerson BC, Domoto-Reilly K, Fields JA, Forsberg LK, Galasko DR, Ghoshal N, Goldman J, Graff-Radford NR, Grossman M, Heuer HW, Hsiung GY, Knopman DS, Kornak J, Litvan I, Mackenzie IR, Masdeu JC, Mendez MF, Pascual B, Staffaroni AM, Tartaglia MC, Boeve BF, Boxer AL, Rosen HJ, Rankin KP, Cosentino S, Rascovsky K, Huey ED; ALLFTD Consortium. Proposed research criteria for prodromal behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain.* 2022 Apr 29;145(3):1079-1097. doi: 10.1093/brain/awab365. PMID: 35349636; PMCID: PMC9050566.
- Barrash J, Tranel D, Anderson SW. Acquired personality disturbances associated with bilateral damage to the ventromedial prefrontal region. *Dev Neuropsychol.* 2000;18(3):355-81. doi: 10.1207/S1532694205Barrash. PMID: 11385830.
- Benussi A, Dell'Era V, Cosseddu M, Cantoni V, Cotelli MS, Cotelli M, Manenti R, Benussi L, Brattini C, Alberici A, Borroni B. Transcranial stimulation in frontotemporal dementia: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Alzheimers Dement (N Y).* 2020 May 27;6(1):e12033. doi: 10.1002/trc2.12033. PMID: 32490143; PMCID: PMC7253155.
- Benussi, A., Premi, E., Grassi, M., Alberici, A., Cantoni, V., Gazzina, S., ... & Borroni, B. (2024). Diagnostic accuracy of research criteria for prodromal frontotemporal dementia. *Alzheimer's research & therapy*, 2004; 16(1), 10.
- Berger, A. Beiträge zur Kenntnis der Gehirnverletzungen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1919; 58(1), 1–30.
- Berryessa, C.M. Behavioral and neural impairments of frontotemporal dementia: potential implications for criminal responsibility and sentencing. *International Journal of Law and Psychiatry*, 2016; 46, 1-6;

- Bianchi, L. Sulle lesioni del sistema nervoso centrale in seguito a lesioni traumatiche. *Archivio di Psichiatria, Neurologia e Medicina Legale*, 1894; 15, 1–60.
- Bogousslavsky J. Artistic creativity, style and brain disorders. *Eur Neurol*. 2005;54(2):103-11. doi: 10.1159/000088645. Epub 2005 Sep 29. PMID: 16195670.
- Bonfiglio, F. (1926). Circa la diagnosi clinica dell'atrofia cerebrale circoscritta di Pick e della malattia di Alzheimer-Perusini (con presentazione di tre malate). *Boll Acc Med Roma* 1926; 52 : 214-29.
- Borroni B, Agosti C, Premi E, Cerini C, Cosseddu M, Paghera B, Bellelli G, Padovani A. The FTLD-modified Clinical Dementia Rating scale is a reliable tool for defining disease severity in frontotemporal lobar degeneration: evidence from a brain SPECT study. *Eur J Neurol*. 2010 May;17(5):703-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02911.x. Epub 2009 29. PMID: 20050899.
- Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. *Arch Gerontol Geriatr*. 1987;6(3):193-208. doi: 10.1016/0167-4943(87)90021-5. PMID: 3689053.
- Brun, A., e Gustafson, L. The Birth and Early Evolution of the Frontotemporal Dementia (FTD) Concept. *Journal of Molecular Neurosciences*, 2011; 45, 324-329.
- Cerami C, Perdixi E, Meli C, Marcone A, Zamboni M, Iannaccone S, Dodich A. Early Identification of Different Behavioral Phenotypes in the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia with the Aid of the Mini-Frontal Behavioral Inventory (mini-FBI). *J Alzheimers Dis*. 2022;89(1):299-308. doi: 10.3233/JAD-220173. PMID: 35871334.
- Chase A. Dementia. Criminality can be an early sign of frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol*. 2015 Feb;11(2):67. doi: 10.1038/nrneurol.2015.1. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25599842.
- Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Apr;57(4):416-8. doi: 10.1136/jnnp.57.4.416. PMID: 8163988; PMCID: PMC1072868.
- Cummings J. The Neuropsychiatric Inventory: Development and Applications. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2020;33(2):73-84. doi: 10.1177/0891988719882102. PMID: 32013737; PMCID: PMC8505128.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308-14. doi: 10.1212/wnl.44.12.2308. PMID: 7991117.
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*. 1994; 20;264(5162):1102-5. doi: 10.1126/science.8178168.
- DeRight J. History of "Frontal" Syndromes and Executive Dysfunction. *Front Neurol Neurosci*. 2019;44:100-107. doi: 10.1159/000494957. Epub 2019; 30. PMID: 31220842.
- Devanand DP, Miller L, Richards M, Marder K, Bell K, Mayeux R, Stern Y. The Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1992;49(4):371-6. doi: 10.1001/archneur.1992.00530280051022. PMID: 1558517.
- Diehl-Schmid J, Perneczky R, Koch J, Nedopil N, Kurz A. Guilty by suspicion? Criminal behavior in frontotemporal lobar degeneration. *Cogn Behav Neurol*. 2013;26(2):73-7. doi: 10.1097/WNN.0b013e31829cfff1. PMID: 23812170.
- Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, van den Stock J, Dallaire-Thérout C, Seelaar H, Gossink F, Vijverberg E, Huey E, Vandenbulcke M, Masellis M, Trieu C, Onyike C, Caramelli P, de Souza LC, Santillo A, Waldö ML, Landin-Romero R, Piguet O, Kelso W, Eratne D, Velakoulis D, Ikeda M, Perry D, Pressman P, Boeve B, Vandenberghe R, Mendez M, Azuar C, Levy R, Le Ber I, Baez S, Lerner A, Ellajosyula R, Pasquier F, Galimberti D, Scarpini E, van Swieten J, Hornberger M, Rosen H, Hodges J, Diehl-Schmid J, Pijnenburg Y. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*. 2020 Jun 1;143(6):1632-1650. doi: 10.1093/brain/awaa018. Erratum in: *Brain*. 2020 Jul 1;143(7):e62. doi: 10.1093/brain/awaa112. PMID: 32129844; PMCID: PMC7849953.

- Elamin M, Pinto-Grau M, Burke T, Bede P, Rooney J, O'Sullivan M, Lonergan K, Kirby E, Quinlan E, Breen N, Vajda A, Heverin M, Pender N, Hardiman O. Identifying behavioural changes in ALS: Validation of the Beaumont Behavioural Inventory (BBI). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 Feb;18(1-2):68-73. doi: 10.1080/21678421.2016.1248976. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27894191.
- Erickson, J. M., Quinn, D. K., & Shorter, E. Moria revisited: Translation of Moritz Jastrowitz's description of pathologic giddiness. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2016; 28(2), 74–76. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15080205>
- Ferrucci R, Mrakic-Sposta S, Gardini S, Ruggiero F, Vergari M, Mameli F, Arighi A, Spallazzi M, Barocco F, Michelini G, Pietroboni AM, Ghezzi L, Fumagalli GG, D'Urso G, Caffarra P, Scarpini E, Priori A, Marceglia S. Behavioral and Neurophysiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Fronto-Temporal Dementia. *Front Behav Neurosci.* 2018 Oct 29;12:235. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00235. PMID: 30420799; PMCID: PMC6215856.
- Feuchtwanger, E. Beiträge zur Kenntnis der Gehirnverletzungen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1923; 59(1), 1–30.
- Finger, S. (1994). *The frontal lobes and intellect. In: S Finger, Origins of Neuroscience. Oxford University Press, New York, pp. 316-331.*
- Finsterer J. Is transcranial direct current stimulation really beneficial for frontotemporal dementia? *Journal of Central Nervous System Disease.* 2024;16. doi:10.1177/11795735241310126
- Foerster, O. Beiträge zur Kenntnis der Gehirnverletzungen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1919; 58(1), 1–30.
- Freeman, W. Changes in Behavior Following Lobotomy: The Malamud Rating Scale. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 1954; 13(1), 90-104.
- Garrard, P., & Hodges, J. R. *The effects of semantic memory impairment on the comprehension of idioms and metaphors in frontotemporal dementia.* *Brain*, 2020; 133(3), 1122–1134.
- Golgi, C. Sull'eziologia delle alienazioni mentali. *Annali Universali di Medicina*, 1869. Reported in: C. Golgi Opera Omnia, Vol. III, Chapter 31. Milan: Hoepli, 1903: 763-785.
- Grace, Janet, and Paul H. Malloy. *Frontal systems behavior scale (FrSBe): Professional manual.* Lutz, FL: Psychological Assessment Resources (PAR), 2001
- Grace J, Stout JC, Malloy PF. Assessing frontal lobe behavioral syndromes with the frontal lobe personality scale. *Assessment.* 1999;6(3):269-84. doi: 10.1177/107319119900600307. PMID: 10445964.
- Grunthal, G. Beiträge zur Kenntnis der Gehirnverletzungen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1936; 62(1), 1–30.
- Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. *Arch Gerontol Geriatr* 1987;6:209-223.
- Harlow JM. Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Mass Med Soc Publ* 1869; 2: 327-346.
- Iazzolino B, Pain D, Laura P, Aiello EN, Gallucci M, Radici A, Palumbo F, Canosa A, Moglia C, Calvo A, Mora G, Chiò A. Italian adaptation of the Beaumont Behavioral Inventory (BBI): psychometric properties and clinical usability. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2022;23(1-2):81-86. doi: 10.1080/21678421.2021.1946085. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34279169.
- Icho S, Korten N, Reus L, Belderok T, Krudop W, Gossink F, van Ruissen F, Cohn-Hokke P, Feller R, van Swieten J, Dols A, Pijnenburg Y. Relationship Between Sporadic Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Primary Psychiatric Disorders: A Study in Families. *J Clin Psychiatry.* 2022; 2;83(6):21m13932. doi: 10.4088/JCP.21m13932. PMID: 36321927.
- Invernizzi, L., Marcone, A., Alberici, A., e Borroni, B. Legal issue in frontotemporal dementia: aspects still neglected in court and clinical practice. *Neurological Sciences*, 2021, 42, 4847-4848.

Isserlin, M. Beiträge zur Kenntnis der Gehirnverletzungen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1923; 59(1), 1–30.

Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal Behavioral Inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci* 1997; 24:29–36.

Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, Thomas AW. The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2000;6(4):460-8. doi: 10.1017/s1355617700644041. PMID: 10902415.

Kiosses, D.N. & Pantelides, J. Criminal and socially inappropriate behavior as early signs of cognitive decline. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2021; 29, 666-668.

Klebanoff, L. Beiträge zur Kenntnis der Gehirnverletzungen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1945; 68(1), 1–30.

Kleist, K. Beiträge zur Kenntnis der Gehirnverletzungen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 1931; 60(1), 1–30.

Knopman DS, Kramer JH, Boeve BF, et al. Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2008; 131(Pt 11): 2957–2968.

Knopman, D.S., Roberts, R.O. Estimating the Number of Persons with Frontotemporal Lobar Degeneration in the US Population. *J Mol Neurosci* 2011; 45, 330–335. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9538-y>

Kumfor F, Wei G, Ries N, Bennett H, D'Mello M, Kaizik C, Piguet O, Hodges JR. Examining the propensity and nature of criminal risk behaviours in frontotemporal dementia syndromes and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2024; 11;16(2):e12577. doi: 10.1002/dad2.12577. PMID: 38605995; PMCID: PMC11007792.

Lebert F, Pasquier F, Souliez L, Petit H. Frontotemporal behavioral scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1998;12(4):335-9. doi: 10.1097/00002093-199812000-00014. PMID: 9876962.

Levin HS, High WM, Goethe KE, Sisson RA, Overall JE, Rhoades HM, Eisenberg HM, Kalisky Z, Gary HE. The neurobehavioural rating scale: assessment of the behavioural sequelae of head injury by the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(2):183-93. doi: 10.1136/jnnp.50.2.183. PMID: 3572433; PMCID: PMC1031490.

Liberini, P., & Spano, P. F. Science, medicine and Golgi. *Nature Medicine*, 1995; 1(5), 386. <https://doi.org/10.1038/nm0595-386a>

Liljegen, M., Landqvist Waldö, M., Frizell Santillo, A., Ullén, S., Rydbeck, R., Miller, B. L., & Englund, E. Association of neuropathologically confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer disease with criminal and socially inappropriate behavior in a Swedish cohort. *JAMA Network Open*, 2019; 2(3), e190261. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0261>

Liljegen M, Naasan G, Temlett J, Perry DC, Rankin KP, Merrilees J, Grinberg LT, Seeley WW, Englund E, Miller BL. Criminal behavior in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(3):295-300. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3781. PMID: 25559744; PMCID: PMC4432918.

Logroscino G, Imbimbo BP, Lozupone M, Sardone R, Capozzo R, Battista P, Zecca C, Dibello V, Giannelli G, Bellomo A, Greco A, Daniele A, Seripa D, Panza F. Promising therapies for the treatment of frontotemporal dementia clinical phenotypes: from symptomatic to disease-modifying drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(9):1091-1107. doi: 10.1080/14656566.2019.1598377. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31002267.

Logroscino G, Piccininni M, Binetti G, Zecca C, Turrone R, Capozzo R, Tortelli R, Battista P, Bagoj E, Barone R, Fostinelli S, Benussi L, Ghidoni R, Padovani A, Cappa SF, Alberici A, Borroni B. Incidence of frontotemporal lobar degeneration in Italy: The Salento-Brescia Registry study. *Neurology*. 2019;92(20):e2355-e2363. doi: 10.1212/WNL.0000000000007498. Epub 2019. Erratum in: *Neurology*. 2019 Sep 24;93(13):608. doi: 10.1212/WNL.0000000000008185. PMID: 30979859.

Logroscino G, Piccininni M, Graff C, Hardiman O, Ludolph AC, Moreno F, Otto M, Remes AM, Rowe JB, Seelaar H, Solje E, Stefanova E, Traykov L, Jelic V, Rydell MT, Pender N, Anderl-Straub S, Barandiaran M,

- Gabilondo A, Krüger J, Murley AG, Rittman T, van der Ende EL, van Swieten JC, Hartikainen P, Stojmenovic GM, Mehrabian S, Benussi L, Alberici A, Dell'Abate MT, Zecca C, Borroni B; FRONTIERS group. Incidence of Syndromes Associated With Frontotemporal Lobar Degeneration in 9 European Countries. *JAMA Neurol.* 2023 ;80(3):279-286. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.5128. PMID: 36716024; PMCID: PMC9887528.
- Malamud W, Hoagland H, Kaufman IC. A new psychiatric rating scale. *Psychosom Med.* 1946;8:243-5. doi: 10.1097/00006842-194607000-00002. PMID: 20995567.
- Malloy P, Grace J. A review of rating scales for measuring behavior change due to frontal systems damage. *Cogn Behav Neurol.* 2005;(1):18-27. doi: 10.1097/01.wnn.0000152232.47901.88. PMID: 15761273.
- Malloy P, Tremont G, Grace J, Frakey L. The Frontal Systems Behavior Scale discriminates frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2007;3(3):200-3. doi: 10.1016/j.jalz.2007.04.374. PMID: 19595938.
- Manjila, S., Singh, G., Alkhachroum, A., & Ramos-Estebanez, C. Understanding Edward Muybridge: Historical review of behavioral alterations after a 19th-century head injury and their multifactorial influence on human life and culture. *Neurosurgical Focus*, 2015; 39(1), E4. <https://doi.org/10.3171/2015.4.FOCUS15207>
- Mendez MF. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Social and Criminal Transgressions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2022;34(4):328-340. doi: 10.1176/appi.neuropsych.21080224. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35306828.
- Mendez MF. The unique predisposition to criminal violations in frontotemporal dementia. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2010;38(3):318-23. PMID: 20852216; PMCID: PMC3139561.
- Mendez, M. F., e Shapira, J. S. Hypersexual behavior in frontotemporal dementia: a comparison with early-onset Alzheimer's disease. *Archives of Sexual Behavior*, 2013; 42, 501-509.
- Morganti, F., Soli, A., Savoldelli, P., & Belotti, G. The neuropsychiatric inventory-diary rating scale (NPI-DIARY): a method for improving stability in assessing neuropsychiatric symptoms in dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 2019; 8(3), 306-320.
- Miller, B.L., Darby, A., Benson, D.F. Cummings, J.L. e Miller, M.H. Aggressive, socially disruptive antisocial behaviour associated with fronto-temporal dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 1996; 170, 150-154.
- Neary D, Snowden JS, Bowen DM, et al. Neuropsychological syndromes in presenile dementia due to cerebral atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:163-174.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51:1546-1554.
- Palumbo F, Iazzolino B, Callegaro S, Canosa A, Manera U, Vasta R, Grassano M, Matteoni E, Cabras S, Pellegrino G, Salamone P, Peotta L, Casale F, Fuda G, Moglia C, Chio A, Calvo A. Disentangling the relationship between social cognition, executive functions and behaviour changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024;95(8):722-729. doi: 10.1136/jnnp-2023-332700. PMID: 38839275.
- Phan TX, Reeder JE, Keener LC, Considine CM, Zald DH, Claassen DO, Darby RR. Measuring Antisocial Behaviors in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia With a Novel Informant-Based Questionnaire. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2023;35(4):374-384. doi: 10.1176/appi.neuropsych.20220135. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37415501.
- Pick, A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Med Wochenschr* 1892; 17: 165-167.
- Pick, A. Zur Frage der primären Hirnatrophie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1901; 34(1), 1–20.
- Pick, A. (1904). Die primäre Hirnatrophie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 37(1), 1–16.

Poletti, M., e Bonucelli. Lo spettro psicopatologico nella variante comportamentale della demenza frontotemporale. *Rivista di Psichiatria*, 2013; 48, 146-154.

Poletti, B., Solca, F., Carelli, L., Madotto, F., Lafronza, A., Faini, A., ... & Silani, V. The validation of the Italian Edinburgh cognitive and behavioural ALS screen (ECAS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2016; 17(7-8), 489-498.

Poppelreuter W (1918) Die psychischen Schädigungen durch Kopfschuß im Kriege, 1914-1918, Vol. 2. Die Herabsetzung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Normalen und Psychogenen. Voss, Leipzig.

Prent, N., Jonker, F. A., Schouws, S. N. T. M., & Jonker, C. The risk of criminal behavior in the elderly and patients with neurodegenerative disease. In H. Swaab & G. Meynen (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology*. 2023; Vol. 197, pp. 181–196). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821375-9.00004-9>

Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 2011; 134, 2456-2477

Seeley WW, Bauer AM, Miller BL, Gorno-Tempini ML, Kramer JH, Weiner M, Rosen HJ. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2005;64(8):1384-90. doi: 10.1212/01.WNL.0000158425.46019.5C. PMID: 15851728; PMCID: PMC2376750.

Sfera, A.; Osorio, C.; Gradini, R.; Price, A. Neurodegeneration Behind Bars: From molecules to jurisprudence. *Front. Psychiatry* 2014, 5, 115.

Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, Maki N, Hokoishi K, Nebu A, Yasuoka T, Komori K, Tanabe H. The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Res*. 2002; 110(2):175-87. doi: 10.1016/S0165-1781(02)00094-X. PMID: 12057829.

Shimamura, A. P. (2002). Memory retrieval and executive control processes. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function* (pp. 261–272). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195134971.003.0013>

Shinagawa S, Shigenobu K, Tagai K, Fukuhara R, Kamimura N, Mori T, Yoshiyama K, Kazui H, Nakayama K, Ikeda M. Violation of Laws in Frontotemporal Dementia: A Multicenter Study in Japan. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):1221-1227. doi: 10.3233/JAD-170028. PMID: 28304308.

Snowden JS. Changing perspectives on frontotemporal dementia: A review. *J Neuropsychol*. 2023 Jun;17(2):211-234. doi: 10.1111/jnp.12297. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36315040.

Talaslahti T, Ginters M, Kautiainen H, Vataja R, Palm A, Elonheimo H, Suvisaari J, Lindberg N, Koponen H. Crime, mortality and neurocognitive disorders: A nationwide register study in Finland. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2023 Jun;32(2):e1948. doi: 10.1002/mpr.1948. Epub 2022. PMID: 36178374; PMCID: PMC10242203.

The Lund and Manchester Groups. Consensus Statement. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 4:416-418.

Tippett DC, Neophytou K, Tao Y, Gallegos J, Morrow C, Onyike CU, Tsapkini K. Long-term, home-based transcranial direct current stimulation coupled with computerized cognitive training in frontotemporal dementia: A case report. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2024;16:11795735241258435. doi: 10.1177/11795735241258435. PMID: 38835997; PMCID: PMC11149448.

Van Reeth, O., Perier, F., Coers, M., & von Bogaert, L. Étude clinique et neuropathologique des atrophies cérébrales primaires. *Revue Neurologique*, 1961; 105(6), 529–540.

Tremolizzo, L., Lizio, A., Santangelo, G., Diamanti, S., Lunetta, C., Gerardi, F., ... & Appollonio, I. ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS): normative values for the Italian population and clinical usability. *Neurological Sciences*, 2020; 41, 835-841.

UCSF Weill Institute for Neurosciences. (2017). *Advances in the behavioral management of frontotemporal dementia*. University of California, San Francisco. <https://www.ucsf.edu>

von Braumnühl, V. Über die primäre Hirnatrophie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1932; 98(2), 345–360.

Zago, S., Aiello, E.N., Poletti, B., Lorusso, L. & Silani, V. Has the association between ALS and FTD been actually acknowledged since the nineteenth century?. *Neurol Sci* 2023; 44, 1081–1082.
<https://doi.org/10.1007/s10072-022-06468-z>

Zago S, Scarpazza C, Difonzo T, et al. Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia and Homicide in a Historical Case. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2021;49(2):219-227.

APPENDICE

Tabella 1. Elenco cronologico degli strumenti per la valutazione dei sintomi comportamentali nella demenza frontotemporale, suddivisi in quattro categorie: a) arancione – scale specifiche per la FTD; b) verde – scale nate per altre condizioni, poi applicate alla FTD; c) lilla – scale per valutare la SLA-FTD; d) giallo – scale focalizzate sui comportamenti antisociali.

NOME ESTESO	SIGLA	AUTORI	ANNO DI PUBBLICAZIONE	TARATURA ITALIANA	DESCRIZIONE
<i>Frontal Behavioural Inventory</i>	FBI	Kertesz et al.	1997	Alberici et al., 2007	È una scala tesa a indagare in modo specifico i cambiamenti comportamentali caratteristici dei pazienti con degenerazione del lobo frontale tramite un inventario di 24 item somministrato al caregiver. È pensato in particolare per differenziare bvFTD da AD.
<i>Behavioral Frontotemporal Lobe Dysfunction Assessment Scale</i>	/	Lebert et al.	1998	/	Intervista al caregiver che consente di cogliere il quadro sintomatologico comportamentale attraverso una lunga lista di sintomi riconosciuti appartenere allo spettro della FTD.
<i>Frontotemporal Behavioral Scale</i>	FBS	Lebert et al.	1998	/	È una scala sviluppata per rilevare e quantificare, tramite intervista semistrutturata al caregiver, i cambiamenti comportamentali tipici della FTD e distinguerla dalla demenza di Alzheimer e dalla demenza vascolare. Indaga quattro categorie principali di sintomi: discontrollo dell'automonitoraggio, trascuratezza personale, comportamenti egocentrici e alterazioni affettive.
<i>Frontal Systems Behavior Scale</i>	FrSBe	Grace & Malloy.	2001	/	Valuta i cambiamenti comportamentali associati a tre disfunzioni dei lobi frontali (apatia, disinibizione, disfunzione esecutiva) tramite un questionario a 46 items somministrato sia al paziente che al caregiver, pre- e post-evento neurologico.
<i>Stereotypy Rating Inventory for FTLD</i>	SRI	Shigenobu et al.	2002	/	Misura la frequenza e la gravità di 5 disturbi del comportamento stereotipato distintivi della FTD: comportamenti alimentari e culinari, vagabondaggio, linguaggio, movimenti e ritmo quotidiano. Si basa sull'osservazione del paziente da parte del caregiver o del professionista sanitario.
<i>FTLD modified Clinical</i>	FTLD-CDR	Knopman et al.	2008	Borroni et al., 2010	Tramite un'intervista al caregiver, questa scala valuta la gravità della degenerazione lobare frontotemporale aggiungendo due domini specifici

<i>Dementia Rating scale</i>					della FTLD (linguaggio e comportamento) ai domini standard della CDR classica. L'obiettivo è quello di discriminare meglio tra FTLD e altre forme di demenza, come la demenza di Alzheimer.
<i>DAPHNE</i>	/	Boutoleau-Bretonnière et al.	2015	/	È una checklist diagnostica di 10 items per valutare la presenza di sintomi comportamentali nella bvFTD. Valuta 5 domini: disinibizione, apatia, perseverazioni, iperoralità, negligenza personale e perdita di empatia.
<i>Mini-Frontal Behavioral Inventory</i>	Mini-FBI	Cerami et al.	2022	/	Versione ridotta dell'FBI, concepita per consentire una più rapida valutazione delle alterazioni comportamentali tipiche della bvFTD. Indaga due tipologie di sintomi: negativi e positivi. Viene calcolato un indice comportamentale (B-index) che rappresenta il bilanciamento tra sintomi negativi e positivi, fornendo profili distintivi che possono supportare la diagnosi differenziale tra bvFTD e AD.
<i>Malamud Rating Scale</i>		Malamud et al.	1946	/	È una scala che valuta i sintomi conseguenti a lobotomie frontali, articolata in 20 item che indagano aspetti tra cui: ansia, pensieri ossessivi, comportamenti autolesionistici, allucinazioni, deliri, disorganizzazione del pensiero e violenza etero-diretta.
<i>Neurobehavioral Rating Scale</i>	NRS	Levin et al.	1987	/	È una scala di valutazione clinica utilizzata per valutare la gravità delle conseguenze comportamentali associate a trauma cranico. La scala contiene 27 voci (es. "disorientamento" e "sospettosità"). Sono previste 7 opzioni di risposta: "non presente" a "estremamente grave".
<i>Cornell Scale for Depression in Dementia</i>	CSDD	Alexopoulos et al.	1988	/	Indaga la presenza e la gravità della depressione in individui con demenza, incorporando le osservazioni dei caregivers con quelle del paziente. È composto da 19 items e un punteggio uguale o superiore a 12 è suggestivo di probabile depressione.
<i>Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease</i>	CUSPAD	Devanand et al.	1992		È una breve scala, semi-strutturata, che può essere somministrata ai caregivers di pazienti con Alzheimer per indagare tre domini: disturbi comportamentali, sintomi depressivi e psicosi.
<i>Neuropsychiatric Inventory</i>	NPI	Cummings et al.	1994	/	Intervista al caregiver su 12 domini (deliri, allucinazioni, agitazione, depressione, ansia, euforia, apatia, disinibizione, irritabilità, attività motoria, sonno, disturbi dell'appetito e dell'alimentazione) per indagare il profilo comportamentale dei pazienti con demenza di diversa origine; ha ampissimo utilizzo clinico.

<i>Iowa Rating Scales of Personality Change</i>	IRSPC	Barrash et al.	1997a	/	Valuta le alterazioni della personalità che possono svilupparsi nel comportamento sociale, nel controllo esecutivo, nell'umore, nell'affettività e nella motivazione in pazienti con lesioni cerebrali alla corteccia prefrontale o in altre aree, e con disturbi neuropatologici. Alcuni dei 30 sintomi valutati sono: la perseverazione, la depressione, l'impulsività e l'ossessività. Le valutazioni vengono effettuate da un coniuge o familiare che conosce bene il paziente sia prima che dopo lo sviluppo del disturbo neurologico.
<i>Neuropsychiatric Inventory Questionnaire</i>	NPI-Q	Kaufer et al.	2000	/	È un questionario rivolto al caregiver composto da 12 domini, ognuno dei quali contiene una domanda che riflette i sintomi principali di quel dominio. Le risposte a queste domande sono "Sì" (presente) o "No" (assente). Se la risposta è "No", si passa alla domanda successiva. Se la risposta è "Sì", allora l'informatore valuta sia la gravità dei sintomi presenti nell'ultimo mese su una scala a 3 punti, sia l'impatto di tali sintomi sul caregiver stesso, utilizzando una scala a 5 punti. L'NPI-Q fornisce punteggi separati di gravità e disagio per ciascun sintomo riportato, oltre a un punteggio totale di gravità e uno di disagio, calcolati come somma dei punteggi dei singoli domini.
<i>Batteria di intelligenza sociale di Sartori</i>	/	Prior et al.	2003	/	Non è uno strumento specifico per la FTD, ma è stato sviluppato per valutare le componenti cognitive e affettive dell'intelligenza sociale. La batteria comprende diversi test ad auto-somministrazione che esplorano aspetti quali: il riconoscimento delle emozioni facciali, la comprensione delle intenzioni altrui, l'interpretazione di situazioni sociali, la teoria della mente.
<i>Cambridge Behavioral Inventory</i>	CBI	Wedderburn et al.	2008	/	È un questionario informant-based comprendente 81 items che hanno l'obiettivo di valutare i cambiamenti comportamentali nelle malattie neurodegenerative in vari domini, tra cui le abitudini alimentari, i comportamenti stereotipati, l'umore e la cura del sé. Il punteggio va da 0 (assenza del sintomo) a 4 (frequenza costante del sintomo).
<i>Cambridge Behavioural Inventory - Revised</i>	CBI-R	Wear et al.	2008	/	Versione semplificata e più corta del CBI (si passa da 81 a 45 items), particolarmente utile per la diagnosi differenziale tra FTD, AD, malattia di Parkinson e malattia di Huntington.
<i>Brain Injury Rehabilitation</i>	BIRT-PQ	Basagni et al.	2015	/	È uno strumento progettato per rilevare le alterazioni comportamentali che spesso emergono in seguito a una lesione cerebrale acquisita. È

<i>Trust personality questionnaires</i>					composto da cinque questionari che misurano cinque dimensioni della personalità: motivazione, impulsività, disinibizione, cognizione sociale e regolazione emotiva. Ci sono due versioni per ogni questionario: una per il paziente e una per un familiare o un caregiver.
<i>ALS Cognitive Behavioral Screen</i>	ALS-CBS	Woolley et al.	2010	Tremolizzo et al., 2020	L'ALS-CBS è uno strumento progettato per identificare deficit cognitivi e comportamentali nei pazienti con SLA. È diviso in una sezione cognitiva, adattata da elementi presi da altre batterie di test standard, e un questionario per il caregiver composto da domande sensibili alle alterazioni della personalità e del comportamento. In particolare, valuta: apatia, disinibizione, empatia, controllo emotivo, tolleranza alla frustrazione, flessibilità cognitiva, insight, giudizio, preferenze alimentari, capacità decisionale, linguaggio.
<i>Beaumont Behavioural Inventory</i>	BBI	Elamin et al.	2017	Iazzolino et al., 2022	È un questionario etero-somministrato composto da 41 item che indaga l'intero spettro dei cambiamenti comportamentali di tipo FTD nei pazienti con SLA. Indaga i seguenti domini: apatia, disinibizione comportamentale, deficit di cognizione sociale, comportamenti perseveranti, stereotipati o ossessivo-compulsivi; cambiamenti alimentari; comportamento di utilizzazione; ecolalia; alterata risposta agli stimoli sensoriali. Include inoltre sei item che esaminano i cambiamenti frontotemporali cognitivi e due item che valutano sintomi psicotici. La presenza dei sintomi viene valutata su una scala da 0 (assenza di cambiamento) a 3 (cambiamento grave).
<i>Edinburgh Cognitive And Behavioral ALS Screen</i>	ECAS	Abrahams et al.	2014	Poletti et al., 2016	È una batteria specifica per pazienti con SLA, divisa in due parti: una per la valutazione cognitiva e l'altra per lo screening comportamentale. Quest'ultima è da somministrare al caregiver e mira a indagare la presenza di sintomi comportamentali afferenti alle seguenti aree: disinibizione comportamentale; apatia o inerzia; mancanza di empatia o di compassione, comportamenti perseverativi, stereotipati, compulsivi o ritualistici; iperoralità e alterate preferenze alimentari; psicotismo.
<i>Social Behavior Questionnaire</i>	SBQ	Ledley et al.	1994	/	È un questionario caregiver-based per misurare l'intensità e la gravità dei comportamenti antisociali.
<i>Misdemeanours and</i>	MATS	Kumfor et al.	2024	/	È un questionario informant-based che valuta la prevalenza e la tipologia dei comportamenti a

<i>Transgressions Screener</i>					rischio criminale, categorizzandoli in 10 domini: violazioni alla guida, rubare, abusi verbali, aggressioni fisiche, non pagare, comportamenti inappropriati, atti osceni in luogo pubblico, violazione o danneggiamento di proprietà, uso o spaccio di droghe, incoscienza finanziaria o professionale.
------------------------------------	--	--	--	--	--