



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE
COGNITIVE**

**Studio dei predittori di evoluzione (APoE) verso la demenza di Alzheimer e
relazione con alcuni parametri cognitivi e strumentali**

Relatore:

Chiar.mo Prof. PAOLO CAFFARRA

Controrelatore:

Chiar.mo Dott. RICCARDO MANCA

Laureando:

NICOLO' TONELLI

ANNO ACCADEMICO 2020 - 2021

Abstract

The $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E (APOE) gene is the main genetic risk factor for Alzheimer's disease (AD). Therefore, the aim of this study was to test the prognostic value of APOE and neuropsychological measures as predictors of evolution from mild cognitive impairment (MCI) to dementia due to AD in a sample of patients with MCI, including $\epsilon 4$ carriers (n = 132) and non-carriers (n = 63), from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI).

A comparison was initially conducted with a control group of cognitively unimpaired older adults to characterise the profile of patients who did (MCI-C) and who did not (MCI-NC) develop dementia. Subsequent checks were carried out within the MCI-C group for psychometric tests by Cox regression. With the same type of procedure, a *post hoc* analysis was conducted to assess which specific memory and executive functioning tests were associated with conversion to dementia.

The control group performed better than the MCI-C group.

APOE $\epsilon 4$ carriers had a higher risk to convert to dementia. Moreover, lower scores in the domains of memory (ADNI-MEM) and executive functions (ADNI-EF) (composite score) were significantly associated with higher rates of conversion), while composite scores for language (ADNI-LAN) and visuo-spatial skills (ADNI-VS) were not significant predictors. Conversion from MCI to dementia of $\epsilon 4$ carriers was found to occur about one year earlier than for non-carriers. Consistent with the results obtained, the post hoc analysis showed that lower scores on the Rey Auditory Verbal Learning Test - immediate re-enactment (RAVLT-IMM), the Logical Memory - deferred re-enactment (LM-DEL) and the Trail Making Test - part B (TMT-B) significantly predicted conversion to dementia.

Finally, poorer orientation in time (MMSE-OT) performance was also found as a significant predictor of conversion. The other subtests investigated, including Rey Auditory Verbal

Learning Test - deferred re-enactment (RAVLT-DEL), Logical Memory - immediate re-enactment (LM-IMM), Trail Making Test- Part A (TMT-A), Clock Drawing Test-Drawing (CLOCK TEST- Drawing), Clock Drawing Test-Copy (CLOCK TEST-Copy), orientation in space (MMSE-OS) and pentagons (MMSE-PEN) of the Mini Mental Estate Examination, however, did not reach the statistical significance.

Abstract

L'allele $\epsilon 4$ del gene dell'apolipoproteina E (APOE) è il principale fattore di rischio genetico per la malattia di Alzheimer (AD) e per questo motivo abbiamo voluto verificare il contributo del genotipo APOE e di misure neuropsicologiche alla predizione di conversione da declino cognitivo lieve (MCI) a demenza dovuta a malattia di Alzheimer (AD) in un campione di portatori dell'allele $\epsilon 4$ ($n = 132$) rispetto ai non portatori ($n = 63$) ottenuto dall'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI).

E' stato inizialmente condotto un confronto con un gruppo di controllo per verificare il reale decadimento cognitivo tra gli MCI che non sviluppavano demenza (MCI-NC) e ed il gruppo che mostrava l'evoluzione verso la demenza (MCI-C). Sono state successivamente effettuate verifiche all'interno del gruppo MCI-C per test psicometrici tramite regressione di Cox. Con lo stesso tipo di procedura, è stata, inoltre, condotta un'analisi *post hoc* per valutare quali specifici test fossero significativamente associati con il rischio di conversione.

Il gruppo di controllo ha effettivamente mostrato prestazioni migliori rispetto a quello MCI-C. Tre fattori sono emersi come predittori significativi di conversione a demenza: allele $\epsilon 4$, punteggi patologici nei domini di memoria (ADNI-MEM) e funzioni esecutive (ADNI-FE) (composite score), mentre non sono risultati predittori significativi i composite score per il linguaggio (ADNI-LIN) e per le abilità visuo-spaziali (ADNI-VS). Il tempo di conversione da MCI a demenza dei portatori dell'allele $\epsilon 4$, inoltre, è risultato di un anno inferiore a quello riscontrato nei non-portatori. Coerentemente con questi risultati, le analisi *post hoc* hanno rivelato che il rischio di conversione sembra essere associate con peggiore performance in tre test cognitivi: Rey Auditory Verbal Learning Test - rievocazione immediata (RAVLT-IMM), Logical Memory- rievocazione differita (LM-DIFF), Trail Making Test - parte B (TMT-B). Punteggi patologici nell'orientamento temporale (MMSE-OT) risultano essere predittori aggiuntivi del rischio di conversione a demenza. Gli altri subtest indagati, tra cui Rey

Auditory Verbal Learning Test - rievocazione differita (RAVLT-DIFF), Logical Memory- rievocazione immediata (LM-IMM), Trail Making Test- Parte A (TMT-A), Clock Drawing Test-Disegno (CLOCK TEST- Disegno), Clock Drawing Test-Copia (CLOCK TEST-Copia), orientamento temporale (MMSE-OT) e pentagoni (MMSE-PEN) del Mini Mental Estate Examination, invece, non hanno raggiunto la significatività statistica.

INDICE

Introduzione.....	7
-------------------	---

CAPITOLO 1

La malattia di Alzheimer.....	9
1.1 Alzheimer e funzioni cognitive.....	10
1.2 MCI.....	19
1.3 ADNI.....	26
1.4 Diagnosi.....	30

CAPITOLO 2

2.1 Soggetti.....	45
2.2 Strumenti.....	47
2.3 Procedure.....	51
2.4 Analisi.....	52
2.5 Risultati.....	54
Discussione.....	58
Conclusioni.....	60
Abbreviazioni.....	61
Bibliografia.....	62

Introduzione

È riconosciuto che la malattia di Alzheimer (AD) si manifesta tipicamente con deficit della memoria episodica seguiti da cali progressivi in altri domini cognitivi, tra cui le abilità visuo-spaziali, il linguaggio e le funzioni esecutive.

Il cambiamento fisiopatologico noto è il carico crescente di placche neuritiche A β e grovigli neurofibrillari.

L'ormai riconosciuta e significativa eterogeneità dei sintomi clinici, suggerisce che potrebbero esserci caratteristiche biologiche sottostanti al panorama sintomatologico.

L'età e lo stato genetico sembrano svolgere un ruolo nel fenotipo clinico precoce dell'AD: tra tutte le variabili genetiche, l'APOE ϵ 4 sembra essere uno dei predittori più significativi per quanto riguarda lo sviluppo di AD.

L'allele Apolipoproteina ϵ 4 (APOE ϵ 4), infatti, è stato correlato a presentazioni amnestiche, e i risultati nell'AD sollevano ulteriori domande: uno, quale sia l'entità dell'effetto dell'allele APOE ϵ 4 nella predizione di conversione da MCI a demenza e se questa forma allelica possa avere un impatto diverso sulle probabilità di altri sintomi clinici non amnestici dell'AD (esecutivi, visuospatiali, linguistici) e due, se i portatori ϵ 4 sviluppino una acclarata demenza in tempi diversi dai non portatori.

Per rispondere a queste domande è stato utilizzato il database dell'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (<http://adni.loni.usc.edu/>) che include una serie di parametri nei pazienti MCI. Esso contiene diverse misure dei soggetti alla baseline e monitora nel corso del tempo il loro andamento cognitivo e neurofisiologico grazie a informazioni su diversi dati disponibili per un'ampia percentuale di partecipanti. Questo è stato utile per studiare i fattori cognitivi che interagiscono con l'APOE ϵ 4 nel processo di conversione da MCI a demenza.

L'obiettivo della ricerca era verificare la capacità predittiva dell'APOE ϵ 4 verso la demenza di Alzheimer, e valutarne un'eventuale relazione con determinati parametri cognitivi (composite

score di: memoria, linguaggio, funzioni esecutive e abilità visuo-spaziali).

Una volta dimostrata questa ipotesi, abbiamo voluto analizzare quali fossero i principali subtest in grado di determinare le significatività ottenute.

CAPITOLO 1

LA MALATTIA DI ALZHEIMER

Nel 1901, Alois Alzheimer esaminò per la prima volta Auguste D., una donna di 51 anni all'ospedale di Francoforte che fu ricoverata dopo aver presentato sintomi di disorientamento, paranoia, deliri, allucinazioni, incompetenza psicosociale e deterioramento cognitivo.

Il Prof. Alzheimer nel presentare i suoi studi clinici su Auguste D., mise in correlazione i suoi sintomi neuropsicologici con la neuropatologia che consisteva in "focolai miliari" e "neurofibrille" nella corteccia cerebrale. Questi segni patologici sarebbero poi diventati noti come placche amiloidi e grovigli neurofibrillari. La malattia stessa sarebbe diventata nota come malattia di Alzheimer (AD) usata inizialmente per descrivere la demenza presenile.

I primi sintomi nell'evoluzione della malattia di Alzheimer (AD) sono deficit di memoria, seguiti da un progressivo declino della funzione visuospatiale, dell'attenzione e della funzione esecutiva (Petersen e Edotor, 2003). È stato inoltre dimostrato che i deficit delle funzioni esecutive nella fase iniziale dell'AD sono associati a un rapido declino delle attività strumentali della vita quotidiana nelle fasi successive della demenza (Cahn-Weiner et al., 2007).

1.1 ALZHEIMER E FUNZIONI COGNITIVE

I disturbi della memoria costituiscono la caratteristica principale dell'AD essendo presenti all'esordio di malattia. Tuttavia, nel decorso della malattia altri sistemi cognitivi vengono compromessi quali il linguaggio, le funzioni visuo-spaziali ed esecutive. La memoria si compone di tre processi principali: codifica, memorizzazione e recupero di informazioni. Esistono diverse categorie di memoria che mostrano diversi correlati neuroanatomici e neurofisiologici: memoria a breve termine, memoria a lungo termine, memoria implicita, memoria dichiarativa (ulteriormente suddivisa in memoria semantica e memoria episodica). Le prime alterazioni nella memoria episodica visiva, nella funzione esecutiva, nel linguaggio/memoria semantico, nell'attenzione e nella WM sono anche forti predittori della progressione da MCI a demenza dovuta ad AD.

I criteri proposti da Dubois nel 2007 riguardano principalmente la precoce e significativa compromissione della memoria episodica, associati alla presenza di biomarker di neuroimaging (MRI e PET) o ricavati e l'analisi del liquido cerebrospinale delle proteine A β o tau.

McKhann e colleghi nel 2011 nell'articolo "raccomandazioni del National Institute on Aging-Alzheimer's Association il gruppo di lavoro sulle linee guida per la malattia di Alzheimer" sottolineano le modalità di esordio (insidioso), con deficit cognitivi già presenti all'anamnesi ed alla valutazione neuropsicologica, distinguendo tra due possibili presentazioni tipiche: amnestiche e non amnesiche.

Presentazione amnestica: è la presentazione sindromica più comune della demenza di tipo AD. I deficit dovrebbero includere la compromissione dell'apprendimento e il richiamo di informazioni apprese di recente. Dovrebbero esserci anche prove di disfunzione cognitiva in almeno un altro dominio cognitivo, come definito in precedenza nel testo.

Presentazioni non amnesiche:

Presentazione linguistica: i deficit più evidenti sono nella ricerca delle parole, ma dovrebbero essere presenti deficit in altri domini cognitivi.

Presentazione visuospaziale: i deficit più importanti sono nella cognizione spaziale, tra cui agnosia oggettuale, riconoscimento facciale alterato, simultanagnosia e alessia. Dovrebbero essere presenti deficit in altri domini cognitivi.

Disfunzione esecutiva: i deficit più importanti riguardano la mancanza di giudizio e le difficoltà nel ragionamento e nella risoluzione dei problemi alterati. Dovrebbero essere presenti deficit in altri domini cognitivi oltre alla memoria.

Criteri di esclusione:

- (a) una concomitante malattia cerebrovascolare, definita da una storia di un ictus temporalmente correlato all'insorgenza o al peggioramento del deterioramento cognitivo; o la presenza di infarti multipli o estesi o grave carico di iperintensità della sostanza bianca;
- (b) caratteristiche principali della demenza con corpi di Lewy diverse dalla demenza stessa;
- (c) caratteristiche importanti della demenza frontotemporale variante comportamentale;
- (d) caratteristiche prominenti dell'afasia progressiva primaria con variante semantica o afasia progressiva primaria con variante non fluente/agrammatica; o
- (e) evidenza di un'altra malattia neurologica attiva concomitante o di una comorbidity medica non neurologica o dell'uso di farmaci che potrebbero avere un effetto sostanziale sulla cognizione.

1.1.1 Memoria

Tutti i criteri diagnostici finora proposti per l'AD riconoscono che la disfunzione della memoria dichiarativa sia la caratteristica più precoce e peculiare del deterioramento cognitivo in questa malattia.

La memoria dichiarativa consiste nella memoria degli eventi (memoria episodica) e dei fatti (memoria semantica). I metodi per testare la memoria dichiarativa sono fondamentali per studiare gli effetti di potenziali sostanze che migliorano la cognizione (Riedel, 2015).

È generalmente riconosciuto che un profilo neuropsicologico caratterizzato da un disturbo amnesico precoce e predominante (successivamente associato a disturbi linguistici, visuo-spaziali ed esecutivi) è patognomonico di AD (Salmon et al., 2000); inoltre, tale profilo, differenzia i pazienti con AD dai pazienti affetti, ad esempio, da demenza fronto-temporale (Libon et al., 2007) o da demenza associata a patologia a corpi di Lewy (Galasko et al., 1996; Connor et al., 1998).

Nello studio di Nestor e colleghi (2006) viene riferito che la compromissione della memoria episodica nell'AD sembra essere associata alla disfunzione di una rete integrata di regioni cerebrali (lobo temporale mesiale, corpi mamillari, talamo dorso-mesiale e cingolato posteriore). Il modello individuale delle funzioni di memoria compromesse è correlato ai parametri dell'integrità cerebrale strutturale o funzionale. La patologia AD interferisce con la formazione dei ricordi causando una serie di alterazioni osservabili dal livello molecolare a quello delle reti neurali (Jahn, 2013).

I pazienti con malattia di Alzheimer (AD) non solo soffrono di amnesia, ma sono anche inclini a distorsioni della memoria, come l'esperienza di ricordi dettagliati e vividi di eventi episodici che non sono mai stati incontrati (cioè falsi ricordi). (El Haj, 2020).

Nella rassegna guidata dal sopraccitato El Haj nel 2020, le false memorie vengono ricondotte ad oggetti, eventi contestuali e avvenimenti autobiografici.

Memoria autobiografica

La memoria autobiografica, o memoria per esperienze personali, consente agli individui di definire se stessi e costruire una storia di vita significativa. Il declino si riferisce all'amnesia retrograda, ma anche anterograda, che colpisce i ricordi appena acquisiti oltre a quelli

remoti. Una conseguenza del declino della memoria autobiografica nell'AD è la difficoltà ad accedere ai ricordi che modellano l'autocoscienza, la conoscenza di sé e le immagini di sé, portando a una diminuzione del senso di sé e dell'identità. Il legame tra declino autobiografico e senso di sé compromesso nell'AD può anche manifestarsi come bassa corrispondenza e coerenza tra i ricordi passati e gli obiettivi e le credenze attuali (El Haj et al., 2016).

Più specificamente, la memoria autobiografica è costituita da due componenti principali, una semantica e una episodica. La componente semantica si riferisce a rappresentazioni generiche piuttosto che a particolari eventi legati a particolari tempi e luoghi. Queste rappresentazioni generiche coprono lunghi periodi di vita ed eventi generali che si riferiscono a eventi tematici che si verificano ripetutamente. La componente autobiografica episodica si riferisce a ricordi di esperienze personali specifiche avvenute in un determinato momento e luogo. Questa distinzione è essenziale per descrivere l'aspetto del rivivere la memoria autobiografica.

Studi sull'invecchiamento normale hanno mostrato una minore produzione di ricordi autobiografici episodici rispetto ai ricordi autobiografici semantici negli anziani sani (Levine et al., 2002 ; Piolino et al., 2010 ; Piolino et al., 2006). Questo cambiamento è stato osservato in questi studi nonostante le istruzioni esplicite ai partecipanti con AD di fornire descrizioni dettagliate di eventi personali che si sono verificati in momenti e luoghi specifici, secondo le norme per la valutazione della memoria, (Kopelman, 1994; Levine et al., 2002; Piolino et al., 2003).

Nello studio di Piolino et al. (2003), basato sul paradigma "Remember/Know" (Ricorda/Conosci), secondo il quale i partecipanti AD dovevano fornire una risposta "Remember", se erano in grado di recuperare un evento specifico con il suo contesto di codifica, e una risposta "Know", solo se sapevano questo evento era accaduto a loro, i pazienti non riuscivano a ricordare alcun dettaglio contestuale, dimostrando una scarsa capacità di recuperare specifici eventi autobiografici; distorsione che era associata a una capacità

indebolita di rivivere mentalmente quegli eventi.

L'interruzione della coscienza auto-noetica è stata osservata anche nelle repliche successive che hanno mostrato un minor numero di risposte "Remember" e più "Know" nei partecipanti AD rispetto agli anziani sani (El Haj et al., 2014b; Hudon et al., 2009; Rauchs et al., 2007). Con il passare del tempo, la ripetizione di eventi simili e l'avanzare della malattia, si osserva nell'AD una sostanziale perdita di dettagli autobiografici episodici. Questa perdita porta alla decontestualizzazione o semantizzazione dei ricordi autobiografici e al passaggio dalla capacità di rivivere mentalmente eventi passati a un senso generale di familiarità che può essere espresso dai pazienti con AD come un senso di "averlo sperimentato prima".

Memoria a breve termine

Alcuni studi hanno presentato prove di un possibile vantaggio cognitivo nei portatori del gene *APOE ε4* giovani. (Mondadori et al., 2007; Jochemsen et al., 2012; Rusted et al., 2013). Nei bambini e nei giovani adulti, migliori prestazioni sulle misure neuropsicologiche di attenzione, funzioni esecutive e anche la codifica della memoria episodica sono stati segnalati in individui con la variante allelica *APOE ε4*. Negli adulti di mezza età, invece, i risultati appaiono contrastanti.

I portatori del gene *APOE ε4*, cioè individui a più alto rischio di sviluppare AD, hanno quindi paradossalmente dimostrato un vantaggio di memoria STM, in particolare per periodi di ritenzione più brevi di 1 secondo.

Questi risultati forniscono la forte evidenza di un vantaggio associato all'allele $\epsilon 4$ nell'uomo, in linea con la più ampia ipotesi della pleiotropia antagonista. Nello stesso gruppo di individui, sembrava esserci un aumento del tasso di dimenticanza rapida. In altre parole, c'era un costo maggiore nelle prestazioni della memoria a seguito di ritardi più lunghi di soli 4 secondi in memoria. Per quanto a nostra conoscenza, questi risultati presentano la prova più forte fino ad oggi per un gene che ha un effetto pleiotropico antagonista sulla funzione

cognitiva umana in un'ampia fascia di età. Forniscono anche una spiegazione per la sopravvivenza dell'allele *APOE ε4* nel pool genico. Fino a poco tempo fa, la maggior parte delle persone non viveva a un'età in cui avrebbe sviluppato il morbo di Alzheimer. Piuttosto sarebbero stati evidenti solo i vantaggi, che ora documentiamo essere presenti in tutte le età (Zokaei et al., 2020).

1.1.2 Funzioni esecutive

Le funzioni esecutive (FE) supportano una vasta gamma di attività mentali, quali la manipolazione di rappresentazioni mentali, pianificazione, flessibilità cognitiva, problem solving ed il ragionamento (Collins e Koechlin 2012; Lunt et al., 2012).

Le FE principali sono: l'inibizione di risposte automatiche (autocontrollo: resistere alle tentazioni e resistere all'azione impulsiva), il controllo di interferenze (attenzione selettiva e inibizione cognitiva), la memoria di lavoro e la flessibilità cognitiva (Lehto et al., 2003).

I deficit di attenzione e memoria di lavoro associati al danno ai circuiti sottocorticali frontali influenzano anche le funzioni esecutive nell'AD, compromettendo la pianificazione, la risoluzione dei problemi e il comportamento diretto all'obiettivo come la capacità di implementare alternative di risposta o di modificare il comportamento.

I pazienti con AD mostrano deficit nei test che richiedono pianificazione, risoluzione dei problemi o flessibilità cognitiva, come ad esempio il Wisconsin Card Sorting Test, il test Stroop o il test della Torre di Londra. Il test della torre di Londra (TOL), ad esempio, è un compito di pianificazione complesso, che si basa su molteplici processi cognitivi che coinvolgono una varietà di aspetti delle funzioni esecutive. I risultati di Satler e colleghi (2017) suggeriscono che queste abilità cognitive di livello superiore diminuiscano nei pazienti con AD, mostrando risultati peggiori nel test TOL rispetto ai controlli. Ciò è rafforzato dall'osservazione che i pazienti con AD hanno diversi disturbi cognitivi anche nelle fasi iniziali della malattia, con la presenza di difficoltà esecutive comuni, come ad esempio una

dilatazione nei tempi di esecuzione del compito (Salmon et al., 2009).

La compromissione delle funzioni esecutive corrisponde all'insorgere di difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane in questi pazienti e segna la progressione verso lo stato di piena demenza (Guarino et al., 2019).

Esempi di disfunzione esecutiva nell'AD includono scarsa attenzione selettiva e divisa, mancata inibizione degli stimoli interferenti e scarse capacità di manipolazione di rappresentazioni mentali.

Ricerche più recenti (Kirova et al., 2015) hanno studiato la WM e il declino della funzione esecutiva durante il deterioramento cognitivo lieve (MCI), indicato anche come stadio preclinico dell'AD.

La WM è un sistema che sostiene le attività cognitive che vanno dall'allocazione dell'attenzione a stimoli specifici (cioè, attenzione selettiva) al complesso processo decisionale (Baddeley, 1986).

La capacità di WM può essere valutata utilizzando compiti che forniscono una misura quantitativa della durata della memoria. Ad esempio elenchi di stimoli (lettere, cifre, parole o immagini), che spesso implicano un compito di attenzione selettiva durante la codifica (prestare attenzione a una sola caratteristica di uno stimolo), o un compito di attenzione divisa (occuparsi di molteplici caratteristiche di uno stimolo) per valutare ulteriormente la capacità di WM (Baddeley et al., 2015).

Lo studio di Kochan et al. (2010) ha trovato che partecipanti con MCI hanno mostrato tempi di risposta più lunghi rispetto a controlli non compromessi cognitivamente, sebbene questa differenza fosse solo marginalmente significativa. Dopo l'esame dei dati di imaging cerebrale, i controlli sani, di età equivalente, hanno mostrato una maggiore attivazione della regione precuneale destra del lobo parietale e del giro del cingolo anteriore destro (regioni associate alla WM) associata ad un carico cognitivo crescente. Il contrario è stato osservato per il

gruppo MCI, in cui l'attivazione di queste regioni è risultata maggiore rispetto al gruppo di controllo nella condizione sperimentale con bassi carichi cognitivo (iperattivazione), e minore nella condizione di alto carico cognitivo (sottoattivazione).

I partecipanti con AD lieve mostrano deficit della funzione esecutiva rispetto ai soggetti di controllo non dementi, come determinato dai loro punteggi in un test di fluidità verbale, matrici progressive colorate di Raven che testano abilità visuospaziali, compito di controllo mentale (denominando i mesi indietro), Trail Making Test, Parte B, valutazione della funzione esecutiva e un test di smistamento delle carte modificato per valutare la perseveranza. I deficit osservati nelle abilità visuospaziali sono stati spiegati in termini di funzionamento esecutivo attraverso uno scarso processo decisionale. Sebbene non vi fosse alcuna differenza significativa tra le due popolazioni AD nelle prestazioni nel compito di controllo mentale, i pazienti con AD lieve (ma non i pazienti con AD molto lieve) hanno ottenuto risultati peggiori rispetto ai controlli non compromessi nel compito di controllo mentale. Inoltre, entrambi i gruppi di AD hanno ottenuto risultati significativamente peggiori rispetto ai controlli non dementi nel Trail Making Test e nel Modified Card Sorting Test (Baudic et al., 2006).

1.1.3 Abilità visuo-spaziali

I compiti visuo-spaziali e visuo-costruttivi richiedono abilità visive e tattili, che includono l'attenzione, l'integrazione spaziale e l'integrazione della risposta motoria (Lezak, 1995)

I compiti visuo-costruttivi possono essere raggruppati in compiti grafo-motori e compiti di assemblaggio (Lezak, 1995). Le attività grafo-motorie possono essere ulteriormente suddivise in attività di copia e attività da disegno a comando.

I pazienti con AD mostrano un declino significativo della funzione costruttiva e misure di funzioni costruttive sembrano discriminare tra controlli sani e pazienti con demenza da moderata a grave, ma mancano di sensibilità per rilevare casi molto lievi di AD (Lehrner,

2015). I deficit visuospatiali si manifestano principalmente come difficoltà di lettura, problemi nel discriminare forma e colore, incapacità di percepire il contrasto, difficoltà nell'orientamento spaziale visivo e nel rilevamento del movimento, agnosia e difficoltà nello sviluppo di strategie visive (Cronin-Golomb A, Hof PR 2004).

1.1.4 Linguaggio

Il profilo neuropsicologico delle persone con lieve deterioramento cognitivo (MCI) e demenza del morbo di Alzheimer (AD) include una storia di declino di altri domini cognitivi, incluso il linguaggio. Nello studio di Price (1993) viene descritto che i pazienti esaminati hanno mostrato un deterioramento progressivo. La comprensione del linguaggio, conservata nelle prime fasi, è successivamente peggiorata.

Quando la malattia ha raggiunto gli stadi terminali, sono emersi gravi deficit in tutti i principali domini cognitivi.

1.1.5 Orientamento temporale

L'orientamento è definito come la “sintonizzazione tra il soggetto e la rappresentazione interna che egli forma del corrispondente sistema pubblico di riferimento”: cioè il mondo esterno. I pazienti con malattia di Alzheimer mostrano in genere un iniziale disorientamento per la componente temporale e, successivamente, per quella spaziale.

Esistono diverse ipotesi sulla localizzazione dei correlati neurali dell'orientamento temporale:

1) fortemente lateralizzato a sinistra, con attività prominente lungo l'intera lunghezza del solco temporale superiore e del precuneo anteriore (Peer et al., 2015), 2) anche la parte posteriore destra del giro temporale medio può svolgere un ruolo importante nell'OT in combinazione con il PCC, considerato che la disconnessione tra il PCC e la rete di attenzione ventrale destra può causare disturbi OT nei pazienti con AD (Weissberger 2017). Tuttavia, In letteratura c'è un generale accordo riguardo la compromissione dell'OT nella fase iniziale

dell'AD (Galasko et al., 1990) e il deterioramento dell'OT è parallelo alla progressione dell'AD (Ryan et al., 2009); il disorientamento temporale, infatti, è stato associato a un aumentato rischio di demenza (Dumurgier, 2016), dovuta anche alla disfunzione di una rete di strutture e abilità cognitive comunemente implicate nell'AD (Weissberger et al., 2017).

1.2 MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI)

L'MCI è generalmente considerato come stadio intermedio nella traiettoria tra funzionamento normale e demenza. Nel 1999, un gruppo della Mayo Clinic descrisse soggetti nel loro studio sull'invecchiamento della comunità che avevano un problema di memoria oltre quanto previsto per l'età e che dimostravano un leggero deterioramento della memoria ma non soddisfacevano i criteri per la demenza (Petersen et al., 1999).

Sono stati descritti i criteri di ricerca utilizzati per caratterizzare questi soggetti e sono stati annotati i risultati clinici. I criteri originali stabiliti alla Mayo Clinic per la diagnosi di MCI sono i seguenti:

- (1) disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente corroborata da un informatore;
- (2) compromissione oggettiva della memoria per età e istruzione;
- (3) funzione cognitiva generale in gran parte normale;
- (4) attività essenzialmente normali della vita quotidiana;
- (5) non demente

I criteri per la sindrome clinica cognitiva vengono successivamente rivisti e leggermente modificati da Albert et al. (2011):

1. Preoccupazione per un cambiamento cognitivo

Deve esserci evidenza di preoccupazione per un cambiamento nella cognizione, rispetto al livello precedente della persona. Questa preoccupazione può essere riferita dal paziente

stesso, da un informatore che conosce bene il paziente o da un medico esperto che osserva il paziente.

2. Compromissione in uno o più domini cognitivi

Ci dovrebbero essere prove di prestazioni inferiori in uno o più domini cognitivi che sono maggiori di quanto ci si aspetterebbe per l'età e scolarità del paziente.

In caso di valutazioni ripetute, si dovrebbe riscontrare un calo delle prestazioni. I domini cognitivi indagati sono: memoria, funzione esecutiva, attenzione, linguaggio e abilità visuospatiali.

3. Conservazione dell'indipendenza nelle capacità funzionali

Le persone con MCI hanno spesso problemi lievi nell'esecuzione di compiti funzionali complessi che erano soliti svolgere in precedenza. Mantengono però la loro indipendenza di funzione nella vita quotidiana, valutati solitamente tramite ADL (Katz et al., 1963) e IADL (Lawton e Brody, 1969).

4. Assenza di demenza

Questi cambiamenti cognitivi dovrebbero essere sufficientemente lievi da non avere evidenza di una compromissione significativa del funzionamento sociale o lavorativo.

I punteggi dei test cognitivi per gli individui con MCI sono in genere da 1 a 1,5 deviazioni standard al di sotto della media per la loro età e per i coetanei abbinati al livello di istruzione su dati normativi culturalmente appropriati. In un simposio tenutosi in Svezia nel 2003 e nel 2004 sono stati pubblicati criteri di portata più ampia. Questi criteri hanno raggiunto due obiettivi: (1) ampliare lo schema di classificazione oltre la memoria e (2) riconoscere che l'MCI potrebbe derivare da una varietà di eziologie e non solo dall'AD. Per la categoria generale dei disturbi neurocognitivi, i criteri ora includono una fase di predemenza chiamata disturbo neurocognitivo lieve.

La fenomenologia del MCI comprende una minore qualità della vita, maggiori sintomi di depressione e strategie di coping evitanti, incluso il ritiro dall'impegno sociale. Sintomi di depressione, ansia, ostilità e morale basso sono elevati nelle persone con MCI rispetto agli anziani sani (Winblad et al., 2004).

In una ricerca condotta dal gruppo di Belleville (2007), partecipanti con AD hanno ottenuto risultati significativamente peggiori rispetto agli adulti di pari età non alterati in tutti e tre i compiti di controllo dell'attenzione, mentre i partecipanti MCI hanno ottenuto risultati peggiori rispetto ai controlli non compromessi solo nella procedura Brown-Peterson quando si è verificato un richiamo ritardato di 30 secondi.

I risultati indicano che i punteggi individuali ottenuti in test di attenzione divisa e di abilità di manipolazione di rappresentazioni mentali sembrano essere predittori della progressione da MCI ad AD (Belleville et al., 2007).

Nello studio di Klekociuk et al. (2014); è stata somministrata una serie di test per la valutazione delle componenti cognitive diverse dalla memoria. I risultati indicano che i test di attenzione sostenuta, memoria semantica, WM, memoria episodica, e l'attenzione selettiva ha portato a previsioni corrette di MCI o funzione inalterata con un'accuratezza dell'80%. Queste valutazioni possono essere utilizzate anche in contesti clinici per monitorare la funzione cognitiva e servire come una bandiera rossa per il peggioramento delle prestazioni delle funzioni esecutive e dei compiti WM nel tempo, specialmente in combinazione con il peggioramento della memoria episodica. Gli autori suggeriscono che il sottotipo a-MCI+ sia l'unica vera forma di MCI perché il declino della memoria episodica e la funzione cognitiva insieme sono chiaramente associati all'MCI.

Fattori che predicano la progressione da MCI ad AD.

Castel e colleghi (2009) hanno esaminato due componenti della WM in AD misurando l'efficienza della WM (il valore numerico delle parole richiamate) e la capacità (numero di

parole richiamate). Per misurare l'efficienza WM, Castel ha assegnato un valore da 1 a 12 alle parole che i partecipanti dovevano memorizzare da una lista. Ai partecipanti con AD in stadio iniziale (lieve e molto mite) e agli adulti più giovani e più anziani non compromessi è stato chiesto di memorizzare le parole con il punteggio più alto per massimizzare il loro punteggio. I risultati hanno indicato che i giovani adulti ricordavano significativamente più parole rispetto a tutti gli altri gruppi, dimostrando così una maggiore capacità di WM. Gli adulti più giovani e più anziani non affetti hanno ottenuto punteggi di valore significativamente maggiori (un segno di efficienza della WM) rispetto a entrambi i primi gruppi di AD. Questo pattern era presente anche quando si controllava la performance di richiamo (una misura della capacità di WM), indicando così deficit nell'attenzione selettiva nella popolazione AD. (Kirova et al., 2015).

Gli individui con MCI si lamentano della loro memoria e mostrano lievi deficit cognitivi quando testati con misure cognitive oggettive (Albert et al., 2011), ma il loro deterioramento cognitivo non è sufficientemente grave da soddisfare i criteri per la demenza. Questi individui hanno però un rischio dieci volte maggiore di progressione verso la demenza rispetto alla popolazione generale, suggerendo che l'MCI possa costituire effettivamente una fase pre-demenza della malattia (Gauthier et al., 2011 ; Petersen 2000).

Risultano, infine, importanti le differenze anche tra i tipi di MCI: quelli con forme amnesiche avevano maggiori probabilità di progredire verso la demenza di tipo Alzheimer, mentre le forme non amnesiche avevano maggiori probabilità di progredire verso la demenza vascolare o frontotemporale (Yaffe, 2006).

Utilizzando tecniche di imaging è abbastanza probabile che una scansione PET che mostri la diffusione della proteina tau al di fuori del lobo temporale mediale nelle aree temporali laterali faccia presagire una prognosi peggiore e, probabilmente, una rapida progressione da MCI a demenza AD (Cheng et al., 2017). Le caratteristiche neurobiologiche del MCI sono

l'ipoperfusione e l'ipometabolismo nelle corteccie temporoparietali, l'atrofia del lobo temporale mediale in particolare nelle corteccie rinali, livelli di tau fosforilata elevati e livelli di $A\beta_{42}$ ridotti nel liquido cerebrospinale e deposizione cerebrale di $A\beta_{42}$ e tau (Stephan et al., 2012). L'allele epsilon 4 del gene dell'apolipoproteina (APOE- ϵ 4) conferisce un rischio per MCI, così come per l'AD.

La prevalenza di MCI negli adulti di età superiore ai 60 anni è approssimativamente dal 6,7% al 25,2%. E' correlata positivamente con il procedere dell'età e con livelli di istruzione inferiori; risulta infine più diffusa negli uomini. In precedenza, l'MCI era definito concentrandosi principalmente sull'amnesia, ma in seguito include una definizione più ampia che copre sia la compromissione in domini non mnestici a dominio singolo sia diversi domini cognitivi con o senza deficit di memoria (Petersen et al., 2018).

Fondamentale per fare diagnosi è un'intervista approfondita sulla storia del paziente da parte di informatori al corrente della situazione, al fine di rilevare gli indizi clinici.

Il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) con un cutoff point di 24/25 è lo strumento di screening cognitivo raccomandato per MCI. La sensibilità e la specificità del test sono risultate rispettivamente pari all'80,48% e 81,19%. Tuttavia, viene influenzato dal livello di istruzione, dai fattori dello stile di vita e dalle diversità etniche (Espino et al., 2001).

Anche punteggi MMSE più bassi (ma comunque maggiori di 24) sono utili per rilevare una situazione di MCI.

L'MCI è diviso in tre sottotipi: MCI amnestico (a-MCI), MCI a dominio multiplo (a-MCI+) e MCI non amnestico (na-MCI). gli adulti con a-MCI mostrano alterazioni della memoria episodiche oggettive, gli adulti con a-MCI+ mostrano memoria episodica e altri disturbi cognitivi (p. es., WM, funzione esecutiva, velocità di elaborazione ed elaborazione dell'attenzione) e gli adulti con na-MCI mostrano disturbi cognitivi non correlati alla memoria episodica (Saunders et al., 2011).

L'MCI amnestico è più comune dell'MCI non amnesico con un rapporto di circa 2:1. L'MCI non amnestico può derivare dal normale invecchiamento e avere cause reversibili, oppure può essere il risultato di uno stadio predemenza della malattia non di Alzheimer come la degenerazione lobare frontotemporale, la demenza a corpi di Lewy, il morbo di Parkinson con demenza, la demenza vascolare o primaria progressiva afasia.

Il gruppo di lavoro dell'Istituto Nazionale dell'Invecchiamento e dell'Associazione Alzheimer ha proposto un nuovo criterio diagnostico per la malattia di Alzheimer, che può essere applicato alla malattia di Alzheimer preclinica, all'MCI dovuto alla malattia di Alzheimer e alla demenza della malattia di Alzheimer. Sia i criteri clinici di base che i criteri dei biomarcatori per l'MCI dovuto alla malattia di Alzheimer sono utili per la diagnosi.

I criteri clinici fondamentali sono i disturbi cognitivi soggettivi o oggettivi in uno o più domini della funzione cognitiva, che non hanno disturbato le funzioni sociali o lavorative del paziente senza altre cause di deterioramento cognitivo (disturbi neurologici, psichiatrici, sistemici, disfunzioni metaboliche, o farmaci). Esistono 3 categorie di biomarcatori per l'MCI dovuto alla malattia di Alzheimer: ligandi amiloidi, imaging funzionale e risonanza magnetica strutturale.

La probabilità che l'MCI sia dovuto alla malattia di Alzheimer può essere classificata come alta, intermedia o improbabile.

È stato dimostrato che l'attività cognitiva e fisica riduce il rischio di demenza e MCI, inoltre, Una revisione sistematica e una meta-analisi hanno riportato che gli interventi cognitivi possono avere un impatto non solo sui soli risultati cognitivi, ma anche sulle attività della vita quotidiana e sulla metacognizione. Pertanto, si raccomanda di incoraggiare i pazienti con MCI a svolgere un regolare allenamento fisico e cognitivo. Gli interventi di esercizio e dieta promettono di aumentare la riserva nel MCI e i programmi psicoeducativi di gruppo che insegnano strategie pratiche di memoria sembrano efficaci.

MCI dovuto a AD (Roberts et al., 2013)

La classificazione di MCI a causa di AD è stata sviluppata dal National Institute on Aging (NIA) e dall'Alzheimer's Association (AA) principalmente per scopi di ricerca (Albert et al., 2011): cercavano di collegare la sindrome MCI a un'eziologia specifica mediante l'uso di biomarcatori per l'AD. Si basa su un criterio clinico per MCI, in combinazione con ulteriori informazioni dalla risonanza magnetica strutturale, PIB-PET, FDG-PET e biomarcatori del liquido cerebrospinale, e determina la certezza con cui una persona con MCI ha una patologia AD sottostante. Questo livello di certezza è dipende dall'evidenza accumulo di A β nel cervello, valutata mediante tomografia ad emissione di positroni (PET), e dalla diminuzione dei livelli di liquido cerebrospinale (CSF) di A β (A β 42); inoltre un'ulteriore prova è data dall'evidenza di danno neuronale valutato come aumento della tau del liquido cerebrospinale (totale e fosforilato). Questa classificazione fornisce un potenziale valore prognostico per i futuri esiti della demenza, i soggetti con un'alta probabilità di "MCI due to AD" sembra abbiano una maggiore certezza di progressione verso l'AD.

MCI ritorno alla norma. (Roberts et al., 2013)

Un risultato interessante è quello del ritorno alla normale funzione cognitiva in seguito ad una valutazione di MCI. Le osservazioni di ritorno alla normalità tra gli individui sottolineano una caratteristica clinica intrinseca della sindrome, vale a dire che la sua gravità mostra oscillazioni lente nel tempo, circa il 20% dei soggetti con MCI può migliorare (Koepsell et al., 2012). Nonostante questo, i soggetti che ritornano alla normale cognizione potrebbero non essere del tutto cognitivamente normali. Questi soggetti, tuttavia, hanno una maggiore probabilità di (ri)progressione verso MCI o demenza in una valutazione successiva rispetto ai soggetti che non hanno mai sviluppato MCI (Roberts, RO-unpublished data). Ciò suggerisce che i soggetti che tornano alla normalità possono già avere un certo grado di patologia cerebrale sottostante.

MCI mortalità (Roberts et al., 2013)

Ci sono relativamente pochi studi sulla mortalità nelle persone con MCI, ma questi studi suggeriscono un aumento della mortalità tra i soggetti con MCI rispetto ai soggetti cognitivamente normali (Hunderfund et al., 2006).

1.3 ADNI

L'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) è uno studio in corso, longitudinale e multicentrico progettato per sviluppare biomarcatori clinici, di imaging, genetici e biochimici per la diagnosi precoce e il monitoraggio della malattia di Alzheimer (AD). I principali risultati di ADNI riguardano:

- (1) lo sviluppo di metodi standardizzati per i test clinici
- (2) la delucidazione dei modelli e dei tassi di variazione delle misurazioni di imaging e dei biomarcatori del liquido cerebrospinale in soggetti di controllo, pazienti con MCI e pazienti con AD.
- (3) la valutazione di metodi alternativi di categorizzazione diagnostica
- (4) lo sviluppo di biomarcatori ematici per l'AD come alternative potenzialmente non invasive ea basso costo ai biomarcatori del liquido cerebrospinale per la diagnosi di AD e la valutazione di α -syn come biomarcatore aggiuntivo
- (5) lo sviluppo di metodi per la diagnosi precoce dell'AD
- (6) il miglioramento dell'efficienza della sperimentazione clinica attraverso l'identificazione dei soggetti con maggiori probabilità di subire un imminente declino clinico futuro e l'uso di misure di esito più sensibili per ridurre le dimensioni del campione
- (7) il pionieristico degli studi di associazione *sull'intero* genoma che sfruttano l'imaging quantitativo e i fenotipi dei biomarcatori, compresi i dati longitudinali, per confermare i loci

recentemente identificati, *CRI*, *CLU* e *PICALMe* identificare nuovi loci di rischio di AD

(8) impatto mondiale attraverso l'istituzione di programmi di tipo ADNI in Giappone, Australia, Argentina, Taiwan, Cina, Corea, Europa e Italia

(9) comprendere la biologia e la patobiologia dell'invecchiamento normale, MCI e AD attraverso l'integrazione di biomarcatori ADNI e dati clinici per stimolare la ricerca che risolverà le controversie sulle ipotesi concorrenti sull'eziopatogenesi dell'AD, avanzando così gli sforzi per trovare farmaci modificanti la malattia

(10) la creazione di un'infrastruttura per consentire la condivisione di tutti i dati grezzi ed elaborati senza embargo agli investigatori scientifici interessati in tutto il mondo. (1)

Sviluppo di protocolli

La descrizione dello sviluppo delle procedure di MRI standardizzate per l'uso in più centri ADNI, si può reperire nello studio di Jack et al. (2008) e riferisce un processo che massimizzi il beneficio scientifico della scansione cercando di ridurre al minimo l'onere per il paziente. I ricercatori sono riusciti a sviluppare un protocollo che poteva essere eseguito in meno 30 minuti, che includeva l'uso di una scansione fantasma per monitorare le prestazioni dello scanner nel tempo e in diversi centri. L'obiettivo era quello di acquisire informazioni strutturali riducendo al minimo la necessità di ripetere la scansione dei pazienti a causa di difficoltà tecniche. Sono state istituite correzioni post-acquisizione per rimuovere alcuni artefatti dell'immagine. Le scansioni MRI seriali, come quelle utilizzate in ADNI, spesso soffrono di problemi associati all'uniformità dell'intensità del segnale che introducono artefatti nei risultati.

Biomarcatori

È noto che la misurazione delle concentrazioni nel liquido cerebrospinale di A β -42, t-tau e p-tau riflette la patologia precoce dell'AD.

Le ricerche di Kang et al. (2014) hanno valutato le prestazioni cliniche e l'affidabilità dei test immunologici utilizzati negli studi clinici su CSF A β 42, t-tau e p-tau₁₈₁ come marcatori biochimici della neuropatologia di AD. Hanno dimostrato come questi biomarcatori riflettano in modo affidabile la neuropatologia dell'AD in pazienti con MCI o anche in pazienti presintomatici. Tali risultati rendono questi test utili per la diagnosi precoce, la previsione della progressione della malattia e la progettazione efficiente di studi clinici sull'intervento farmacologico rispetto alla malattia di Alzheimer.

Un ulteriore predittore di conversione all'AD da MCI è l'assottigliamento corticale, definito da diversi modelli differenziali a seconda del tempo alla conversione (Eskildsen 2013).

Cambiamenti neurodegenerativi specifici dello stadio della malattia sono l'assottigliamento iniziale nel giro paraippocampale, seguito dall'ippocampo e poi dall'amigdala e dalle aree occipitali più vicine alla conversione.

Tomografia a emissione di [¹⁸F]-fluorodesossiglucosio-positroni

Haense et al. (2009) hanno anche utilizzato una procedura di discriminazione, sviluppata dalla Rete europea per la standardizzazione della diagnosi di demenza, che genera una misura che riflette l'anomalia della scansione dai dati FDG-PET. Questa misura, AD t-sum, è calcolata dalla somma dei valori t anormali in voxel noti per essere affetti da AD ed è stata utilizzata per la discriminazione dei gruppi clinici. Un approccio simile è stato utilizzato da Chen et al. (2011), che hanno sviluppato un indice di convergenza ipometabolico (HCI) generato automaticamente che riflette il grado in cui il modello e l'entità dell'ipometabolismo cerebrale del paziente corrispondevano a quelli dei probabili pazienti con AD. Il gruppo di Arbizu ha combinato l'HCI con l'età e il sesso in un modello multivariato per produrre un punteggio AD in un metodo di analisi automatizzato. Per riflettere l'idea in via di sviluppo dell'AD come un continuum di malattia piuttosto che una progressione di stati discreti, hanno classificato i pazienti in gruppi di sextile che avevano un progressivo aumento monotono dei punteggi di

AD. Hanno anche sviluppato un indice simile, il punteggio AD-conv, generato dai dati FDG-PET dall'indice del cingolo posteriore in combinazione con il punteggio MMSE e il genotipo *APOE* ε 4, il sesso e l'età.

Metodi cognitivi

ADAS.Tree (Llano, 2010) è stato derivato pesando i componenti del test di ADAS-cog in base alla loro capacità di discriminare tra i soggetti di controllo, MCI e AD della coorte ADNI utilizzando un algoritmo basato su alberi Random Forests. ADAS.Tree è stato in grado di discriminare tra i gruppi di pazienti i migliori biomarcatori di imaging o CSF o test cognitivi. Sono stati quindi determinati set ottimali di marcatori per la previsione del declino di 12 mesi utilizzando algoritmi di apprendimento automatico e le prestazioni del marcatore cognitivo derivato sono risultate comparabili o migliori di altri CSF di base individuali o compositi o biomarcatori di neuroimaging.

Un metodo alternativo per quantificare il declino neuropsicologico è quello proposto nello studio di Tractenberg e colleghi nel 2011; questi, infatti, hanno scoperto dimensioni dell'effetto simili ai punteggi totali del test MMSE e Clock Drawing per discriminare tra controlli e AD, e pazienti MCI e AD. Gli autori hanno dunque suggerito che questa potrebbe essere un'utile aggiunta per misurare le prestazioni neuropsicologiche che riflettono la neurobiologia sottostante.

Modalità combinate

Hinrich (2011), in linea con l'obiettivo ADNI di produrre un vasto assortimento di classificatori multimodali, (fonti di imaging, biologiche e neuropsicologiche) ha sviluppato un metodo basato sul framework Multi-Kernel Learning per produrre un classificatore, Multi-Modality Disease Marker (MMDM), che potrebbe essere utilizzato per la previsione della conversione da MCI a AD.

Successivamente (Zhang et al., 2012), è stato presentato un metodo, denominato multi-modal

multi-task (M3T), che utilizza questi dati disparati per stimare sia variabili continue sia variabili categoriali, dimostratosi efficace, oltre che per la classificazione, anche nella previsione dei punteggi clinici futuri.

In seguito alla dimostrata efficacia dei metodi multimodali, numerosi studi (Young et al., 2013; Cheng et al., 2015; Yu et al., 2012) hanno adottato il suddetto modello per tentare di prevedere la conversione da MCI a AD.

Nell'articolo "2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception" (Weiner et al., 2014) viene riferito che le misure strutturali di risonanza magnetica siano risultate le più predittive (accuratezza del 78%) e la combinazione di risonanza magnetica, studio del genotipo e punteggi cognitivi sia risultata il miglior compromesso tra costo e tempo della sperimentazione, nel contesto della sperimentazione clinica arricchimento.

E' stato infine creato da Mattila e Soinen (2012) un software predire diagnosi utilizzando dati cognitivi, di imaging, biologici e genetici che produce statisticamente un punteggio, Disease State Index (DSI), in grado di riflettere la probabilità che un paziente abbia l'AD. Il DSI può essere utilizzato sia per la classificazione diagnostica che per la previsione del declino futuro.

1.4 DIAGNOSI

Ad oggi resta difficile poter sviluppare una diagnosi di AD già nel corso della vita dei pazienti; la diagnosi arriva infatti con analisi neuropatologica *post-mortem* del cervello e l'identificazione delle placche di A β e dei grovigli neurofibrillari.

Tuttavia, possiamo intuire la probabilità di sviluppare AD affidandoci a diversi parametri come i fattori di rischio, modificabili e non, specifici marker e i risultati di alcuni test neuropsicologici.

1.4.1 Fattori di rischio non modificabili

APOE

Negli esseri umani, ci sono tre alleli comuni del gene *APOE* (ApoE2, ApoE3 e ApoE4).

L'allele *APOE* ϵ 4 è emerso come il fattore di rischio genetico più coerente per la progressione dell'MCI verso la demenza di tipo AD (Campbell, 2013), e i portatori mostrano un'età di esordio più precoce per la demenza clinica.

I portatori mostrano una compromissione significativamente maggiore nelle misure di ritenzione della memoria e, coerentemente con questa dissociazione cognitiva, hanno mostrato una maggiore atrofia medio-temporale: il genotipo *APOE* sembra dunque modificare non soltanto il rischio di AD, ma anche l'outcome cognitivo e neuroanatomico della malattia.

I portatori ϵ 4 risultano più compromessi nei compiti che riguardano specifiche misure di memoria episodica. Pazienti con diagnosi di declino cognitivo lieve, ma non portatori ϵ 4, mostrano, invece, una maggiore compromissione negli esercizi che valutano attenzione prolungata, memoria di lavoro, funzioni esecutive e accesso lessicale.

Coerentemente con queste differenze cognitive, si evidenziano dissociazioni anatomiche tra i portatori e i non: i primi rivelano atrofia mediotemporale più prominente, mentre nei secondi si nota un'atrofia in un ampio insieme di regioni corticali, anche quelle deputate alle funzioni cognitive non mnemoniche in cui erano più compromessi (Wolk, 2010).

Rispetto a ϵ 2, chi presentava il genotipo ϵ 2 ϵ 4 rivelava una deposizione di $A\beta$ significativamente maggiore e un carico maggiore di patologia globale di AD e mostravano una tendenza all'aumento della densità dei grovigli. Al contrario, rispetto ai portatori ϵ 4, il genotipo ϵ 2 ϵ 4 mostra un numero significativamente inferiore di grovigli e mostravano una tendenza a una patologia AD meno globale, senza differenze significative nella deposizione di $A\beta$ (Oveisgharan et al., 2018).

Sesso: Le donne hanno una maggiore prevalenza di AD

In entrambi i sessi, gli studi epidemiologici mostrano un aumento del rischio di AD con la perdita di ormoni steroidei sessuali legata all'età. Nella ricerca condotta da Li e Singh nel 2014, sono state riportate differenze tra i sessi nella prevalenza e nella gravità dell'AD: le femmine hanno un rischio maggiore di sviluppare patologia di AD rispetto ai maschi, anche dopo aver controllato per una maggiore durata della vita. Le donne non solo hanno un rischio maggiore di sviluppare l'AD rispetto agli uomini di pari età, ma hanno anche mostrato un declino più rapido significativamente correlato all'età e un maggiore deterioramento della cognizione rispetto ai maschi anziani.

Inoltre, sia gli studi di neuroimaging che quelli *post-mortem* sull'uomo hanno mostrato differenze patologiche di AD tra uomini e donne: gli uomini con AD, infatti, avevano cambiamenti patologici più pronunciati nell'emisfero destro, mentre le donne con AD avevano spesso una patologia più diffusa rispetto a quella nei pazienti con AD di sesso maschile (Vina & Lloret, 2010).

Sebbene siano state riportate chiare differenze associate al sesso nell'incidenza e nella prevalenza della demenza, le ragioni di queste differenze non sono ancora state chiarite. Ipotesi biologiche importanti sulle differenze di sesso riguardano differenze nella riduzione degli ormoni sessuali, rischi genetici, impatto del rischio di altre malattie (diabete, depressione, malattie cardiovascolari), differenze nell'anatomia del cervello, diminuzione del volume cerebrale legata all'età e metabolismo del glucosio cerebrale nel cervello che potrebbero avere un peso sull'incidenza di AD tra uomini e donne (Carter et al., 2012).

1.4.2 Fattori di rischio modificabili

Comorbidità e altre caratteristiche cliniche

Comorbidità croniche come la malattia coronarica e l'ipertensione sono più comuni negli adulti anziani che sviluppano deficit cognitivo, che spesso richiedono l'uso di diversi farmaci

per raggiungere gli obiettivi terapeutici. Una compromissione cognitiva è risulta essere meno probabile nei pazienti che utilizzano farmaci per controllare i fattori di rischio vascolare; La malattia vascolare è stata considerata la comorbilità più probabile che causi una progressione più rapida del deterioramento cognitivo mentre una storia di base di ipertensione (controllata) sembra ridurre la probabilità di progressione alla demenza.

I ricercatori dell'Italian Longitudinal Study in Aging hanno concentrato un'analisi del loro database basato sulla popolazione sulla relazione della sindrome metabolica (riconosciuta dalla presenza di almeno 3 delle seguenti caratteristiche: obesità addominale, elevati livelli di trigliceridi plasmatici di almeno 150 mg/dL, colesterolo lipoproteico ad alta densità (<40 mg/dL per uomini e <50 mg/dL per le donne), pressione alta ($\geq 130/\geq 85$ mmHg) o uso di un trattamento antipertensivo con la progressione dell'MCI verso la demenza), dimostrando un rischio più elevato di progressione verso qualsiasi demenza tra quelli con sindrome metabolica (Maggi et al., 1994).

Uno studio longitudinale svedese (Marseglia et al., 2019) sull'invecchiamento ha riportato l'impatto del diabete e del pre-diabete sulla progressione da MCI a demenza. L'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier ha suggerito che il diabete ha accelerato il tempo alla progressione verso la demenza in media di 3,2 anni. Da notare, nessun rischio di MCI incidente è stato identificato negli anziani con diabete e cognizione normale al basale.

Il diabete, la gravità al basale del cambiamento della sostanza bianca e la stenosi carotidea erano predittori robusti per qualsiasi demenza e demenza di tipo Alzheimer. (Li et al., 2012).

Tali risultati suggeriscono che i fattori di rischio vascolare che determinano l'ipoperfusione cerebrale cronica hanno un impatto negativo sulla funzione cognitiva e possono far avanzare la progressione verso qualsiasi forma di demenza.

Sono stati riportati sintomi neuropsichiatrici fino al 30% degli anziani con diagnosi di MCI.

L'indagine sulla coorte studiava i predittori di progressione verso qualsiasi demenza

utilizzando una batteria cognitiva e neuropsichiatrica: I comportamenti notturni hanno predetto la progressione verso la demenza per tutte le cause mentre le allucinazioni erano indicative della progressione solo verso la demenza vascolare. I punteggi complessivi sull’NPI suggeriscono che anche una gravità minore dei sintomi neuropsichiatrici aumenta il rischio di progressione verso qualsiasi demenza (Peters et al., 2013).

Per quanto riguarda i disturbi dell’umore vengono riportati risultati contrastanti: Palmer e colleghi (2007) suggeriscono che la depressione da sola non aumenta il rischio di progressione verso la demenza se non in quelli con cognizione normale, mentre Modrego e Ferrandez (2004) riferiscono che il rischio di progressione è quasi 2 volte in quelli con sintomi depressivi. Da notare che un recente studio di Richard e colleghi (2012) ha scoperto che l’apatia, ma non i sintomi depressivi, aumentava il rischio di progressione dal MCI alla demenza di tipo Alzheimer.

Benchè ci siano riserve sul rapporto causa-effetto dei sintomi i pazienti dementi mostrano comunque una serie di disturbi. L’apatia e la depressione sono le più comuni in generale e l’apatia è associata a un’elevata gravità dei sintomi probabilmente a causa della sua maggiore persistenza. Sintomi come agitazione, aggressività, allucinazioni, e le delusioni possono essere particolarmente angoscianti e pericolose per i pazienti stessi, i caregiver e gli operatori sanitari (Deardoff, 2019).

I fattori di rischio identificati finora rappresentano variabili modificabili e non modificabili da incorporare sia nella ricerca che nella pratica clinica come possibili bersagli per la prevenzione e il trattamento del deterioramento cognitivo progressivo. Dato il riconoscimento di condizioni comuni di comorbidità come l’ipertensione e il diabete come fattori di rischio potenzialmente modificabili.

1.4.3 Marker biologici

A β e Tau

La ricerca sull'AD è rimasta inattiva fino alla metà degli anni '80, periodo in cui si scoprì che la proteina A β era il componente patologico predominante nelle placche amiloidi isolate da pazienti con AD e sindrome di Down. Le prime scoperte nella ricerca sull'AD hanno portato all'ipotesi della “cascata A β ” (Hardy e Higgins, 1992). L'ipotesi postula che l'aggregazione e/o la deposizione di A β sia all'origine dello sviluppo dell'AD che, come una cascata appunto, causerebbe un effetto domino su tutti gli eventi fisiopatologici associati: grovigli neurofibrillari tau, disfunzione sinaptica, infiammazione, neurodegenerazione, anomalie vascolari e demenza.

Tuttavia, il fallimento di diversi trial controllati randomizzati per la valutazione di trattamenti mirati a diminuire i livelli di A β lascia irrisolto il problema riguardante il ruolo causale dell'accumulo di A β per questa malattia.

Esistono forti prove a sostegno del fatto che la proteina ApoE influenzi la deposizione di placca A β (Schmechel et al., 1993) : questi pazienti mostrano anche infatti un aumento del carico di placca A β . Curiosamente, gli effetti dell'ApoE non sembrano essere limitati alla deposizione di A β , ma riguardano anche la patogenesi della tau e la neurodegenerazione mediata dalla tau, indipendentemente dall'A β esacerbando una risposta neuroinfiammatoria (Shi et al., 2017).

Le correlazioni tra A β e sviluppo di AD

La deposizione di A β coincide strettamente con livelli elevati di tau totale e tau fosforilata nel liquido cerebrospinale circa 3-5 anni prima del declino cognitivo. I cambiamenti nei livelli di tau nel liquido cerebrospinale coincidono con il declino cognitivo, l'atrofia dell'ippocampo e l'ipometabolismo corticale. La produzione anormale di A β sembra essere dunque il primo di molti eventi fisiopatologici nello sviluppo dell'AD che si estende su diversi anni (Gallardo & Holtzman, 2019).

In ulteriori studi longitudinali, il carico di A β nei pazienti con MCI sembra predire il declino cognitivo negli anni successivi (Ong et al., 2013). Ciò è probabilmente dovuto al fatto che riflette coloro il cui deterioramento cognitivo è dovuto all'AD rispetto ad altre cause che, in generale, non progrediscono così velocemente. Inoltre, gli individui che sono clinicamente normali ma mostrano deposizione di A β mediante imaging PET tendono ad avere prestazioni inferiori nelle valutazioni cognitive, specie per quanto concerne la memoria episodica (Sperling et al., 2012) e sono associati ad atrofia della materia grigia all'interno dell'ippocampo e del cingolo posteriore.

Studi istopatologici *post mortem* hanno rivelato che la patologia tau è strettamente parallela alla perdita neuronale, poiché la tauopatia appare prima nella corteccia entorinale e si diffonde nell'ippocampo e poi nella neocorteccia (Gomez-Isla et al., 1997). Un costante aumento della tauopatia è comunque riscontrabile con il normale invecchiamento.

Studi sulla tau di PET hanno però rivelato che la patologia e la cognizione della tau sono molto più strettamente legate rispetto alla cognizione e alla deposizione di placca A β (Johnson et al., 2016). Questi studi suggeriscono la patologia tau e la sua progressione è probabilmente responsabile del declino cognitivo nell'AD (Benjanin, 2017).

Sebbene la patologia tau sia più strettamente associata al declino cognitivo e alla perdita di cellule neuronali rispetto alla deposizione di placca A β nell'AD, i grovigli di tau sono comunemente osservati nel tronco cerebrale e nel lobo temporale mediale di individui più anziani che sono cognitivamente normali senza evidenza di neurodegenerazione. Nell'AD, dove sono presenti sia la deposizione di A β che i grovigli di tau, la neurodegenerazione si verifica in diverse regioni del cervello, incluso l'ippocampo (West et al., 1994). Ciò rafforza ulteriormente il suggerimento che la combinazione di placche A β con tauopatia è necessaria per il processo degenerativo di AD tau e il tipo di cellula in cui si verifica la patologia tau così come la distribuzione anatomica differiscano dall'AD (Lee et al., 2001).

1.4.4 Marker psicologici

Aspetti del funzionamento psicologico sono stati associati in modo coerente al rischio di demenza. L'affetto negativo, per esempio, misurato sia come sintomi acuti (p. es., sintomi depressivi) o come una predisposizione del tratto (p. es., nevroticismo) aumenta il rischio di declino cognitivo e demenza. Dopo le considerazioni sul disagio psicologico, è stato scoperto che le misure di benessere non erano generalmente protettive contro il rischio di demenza. L'unica eccezione è lo scopo nella vita, il che suggerisce che una vita significativa e guidata da obiettivi riduce il rischio di demenza (Sutin, A. R., Stephan, Y., & Terracciano, A. 2018). Lo sforzo attivo di identificare e raggiungere obiettivi significativi può rafforzare un'impalcatura di attività e relazioni coinvolgenti, che a loro volta possono aumentare la resilienza contro il danno neurologico che porta alla demenza; nello sviluppo di interventi per ridurre il rischio di demenza, i nostri risultati suggeriscono di concentrarsi sulla costruzione di un significato nella vita dell'individuo e sulla riduzione degli affetti negativi, l'ottimismo tuttavia, non era correlato al rischio di demenza.

1.4.5 Evidenze di approcci specifici per rallentare o prevenire il declino cognitivo

Studi dimostrano che l'attività fisica è inversamente associata al rischio di demenza (Tan et al., 2017), forse dovuto alla diminuzione del deterioramento cognitivo vascolare, che è supportato da un'evidenza più consistente di beneficio sulla funzione esecutiva rispetto alla memoria.

Sono stati condotti studi anche sulle abitudini alimentari, in particolare su assunzione di vitamina E. La vitamina E, una vitamina liposolubile che funziona come antiossidante, protegge dai danni dei radicali liberi che sono implicati nel normale invecchiamento e nell'AD.

Gli studi non dimostrano benefici sull'endpoint primario, ma in pazienti con AD da lieve a moderata, sembra esserci diminuzione del 19% nell'outcome primario, tasso annuo di declino

nelle attività della vita quotidiana e che pare ritardare di sei mesi la progressione (Dysken et al., 2014). Tuttavia, lo studio è stato condotto attraverso la US Veterans Administration, reclutando una popolazione prevalentemente maschile: i risultati potrebbero quindi non essere generalizzabili alle donne. Poiché le prove dell'efficacia della vitamina E nell'AD sono limitate, la sua utilità deve essere valutata rispetto a questi potenziali effetti avversi prima della sua raccomandazione.

1.4.6 Riserva cognitiva

Il concetto di riserva viene proposto per spiegare l'incongruenza tra il grado di danno o patologia a livello cerebrale e le sue manifestazioni cliniche: traumi cranici della stessa entità, ad esempio, possono comportare diversi livelli di deterioramento cognitivo e tale danno può variare nel suo tasso di guarigione.

La riserva cognitiva postula che le differenze individuali nei processi cognitivi o nelle reti neurali alla base delle prestazioni delle attività consentano ad alcune persone di affrontare meglio di altre i danni cerebrali. Tali differenze possono derivare da esperienze di scolarizzazione e le attività ricreative e lavorative, e sono associate a un rischio ridotto di sviluppare demenza e a un tasso più lento di declino della memoria nell'invecchiamento normale (Stern, 2009).

La relazione tra istruzione e cognizione è in parte dovuta all'effetto causale della scolarizzazione. Un livello di istruzione superiore può consentire alle persone di affrontare in modo più efficace il deterioramento del cervello legato all'età, e quindi svolgere meglio i compiti cognitivi in età avanzata (Lenahan et al., 2015). Inoltre, le diverse funzioni cognitive declinano seguendo traiettorie diverse: le abilità verbali, numeriche e basate sulla conoscenza rimangono relativamente stabili nella tarda età, mentre altre abilità mentali come la memoria e la velocità di elaborazione iniziano a deteriorarsi dalla mezza età o anche prima e ad un ritmo più veloce (Mustafa et al., 2012).

Lo stato mentale, l'attenzione e il calcolo sono tipi di intelligenza cristallizzata, che si forma accumulando conoscenza ed esperienza. Man mano che le persone invecchiano e acquisiscono nuove conoscenze e capacità di comprensione, l'intelligenza cristallizzata tende ad aumentare prima e a diminuire più lentamente (Salthouse, 2012). L'istruzione dovrebbe avere un effetto sostanziale sulle abilità cristallizzate, aumentando dunque le prestazioni cognitive di base, il che aumenta il tempo necessario per scendere alla soglia patologica.

1.4.7 Test

I test neuropsicologici hanno lo scopo fondamentale di misurare una prestazione cognitiva categorizzandola come patologica, borderline o nella norma. Le due caratteristiche principali sono:

- 1) Sensibilità: Capacità di non classificare come patologica una situazione normale (ridurre i falsi positivi)
- 2) Specificità: Capacità di non definire normale una situazione patologica (ridurre i falsi negativi).

Nello studio di Belleville 2017 vengono analizzate diverse misure neuropsicologiche finalizzate a predire la progressione da MCI a AD. Cinque test individuali e una misura globale hanno avuto un eccellente valore predittivo complessivo, il che implica che combinano specificità e sensibilità molto elevate. I test erano 1) il paragrafo della gilda, richiamo ritardato, 2) il RAVLT, richiamo ritardato, 3) attività di associazione del nome del viso, richiamo ritardato gratuito dei nomi, 4) riconoscimento della funzione dell'oggetto, 5) sagome VOSP e cognitivo di ACE Addenbrooke Visita medica.

Di seguito riportate le stime di sensibilità e specificità riferite ai domini cognitivi indagati attraverso specifici test:

Variabile	Sensibilità	Specificità
<i>Memoria episodica verbale</i>		
Richiamo verbale immediato	0,745 [0,511–0,905]	0,771 [0,581–0,897]
Richiamo ritardato del paragrafo	0,776 [0,541–0,928]	0,794 [0,675–0,914]
Richiamo ritardato senza elenchi di parole con codifica non orientata	0,742 [0,625–0,868]	0,814 [0,517–0,961]
Richiamo ritardato senza elenchi di parole con codifica orientata	0,781 [0,704–0,867]	0,797 [0,651–0,893]
Richiamo ritardato tramite elenco di parole con codifica orientata	0,676 [0,526–0,796]	0,896 [0,822–0,947]
Riconoscimento dell'elenco di parole	0,547 [0,428–0,671]	0,789 [0,602–0,927]
<i>Memoria episodica visiva</i>		
Richiamo ritardato	0,676 [0,413–0,889]	0,847 [0,722–0,913]
<i>Lingua</i>		
Test di denominazione	0,699 [0,51–0,868]	0,707 [0,621–0,813]
Test di conoscenza semantica	0,703 [0,442–0,906]	0,814 [0,631–0,984]
Fluenza semantica	0,708 [0,468–0,875]	0,7 [0,539–0,836]
<i>Funzioni esecutive</i>		
Test di commutazione	0,541 [0,314–0,701]	0,679 [0,542–0,797]
Test della memoria di lavoro	0,599 [0,463–0,724]	0,667 [0,573–0,747]
<i>Funzioni visuo-costruttive</i>		
Test visuo-spaziali	0,68 [0,366–0,914]	0,749 [0,613–0,873]
Compiti visuo-costruttivi	0,637 [0,471–0,778]	0,643 [0,496–0,775]
<i>Misure brevi/globali</i>		
	0,852 [0,73–0,946]	0,757 [0,468–0,966]

Indicatori

Il test Free and cued selective reminding test (FCSRT), sviluppato da Grober e Buschke nel 1987, mostra le migliori prestazioni predittive per lo sviluppo di AD nelle persone con MCI.

I partecipanti che mostrano deficit nel test FCSRT presentano un rischio da due a cinque volte

maggiore di sviluppare l'AD rispetto a chi ottiene punteggi nella norma.

Inoltre, le persone con MCI e risultati patologici all'FCSRT hanno ricevuto diagnosi AD 2-3 anni prima rispetto ai pazienti nella norma, testimoniando il valore clinico ed epidemiologico del test (Grande, 2018).

Il valore predittivo più rilevante riguarda l'insensibilità al cue, che potrebbe essere rilevante nell'identificazione di un deficit di memoria ippocampale, ovvero il puro disturbo della memoria dovuto alla conservazione difettosa delle informazioni (Sarazin et al., 2007).

Solitamente i pazienti che presentano demenza di Alzheimer non traggono beneficio nella rievocazione dai cue.

1.4.8 Misure neuropsicologiche

Non tutti i pazienti con MCI progrediscono verso la demenza ed è importante identificare strumenti in grado di formulare diagnosi differenziali. Tra gli strumenti neuropsicologici più accurati possiamo trovare tre test di memoria episodica (richiamo ritardato del paragrafo della gilda, richiamo ritardato RAVLT e il richiamo ritardato del face-name association learning) e due misure visive semantiche (il riconoscimento degli oggetti e la VOSP silhouette). Anche il test di ACE Addenbrooke ha prodotto un'eccellente precisione complessiva.

Un compito che risulta essere meno predittivo in un follow-up più lungo rispetto a quello più breve può essere rappresentativo del declino imminente; pattern riscontrabile per i test di fluenza semantico/categoriale.

La meta-analisi condotta da Breton (2018) mira a identificare test cognitivi con le basi di evidenza migliori per poter fare una diagnosi di MCI. Il gruppo di ricerca ritiene che un breve test di screening per l'MCI debba privilegiare la sensibilità rispetto alla specificità poichè un risultato falso positivo può essere corretto con una considerazione più attenta della storia del paziente, ma un risultato falso negativo rischia fortemente di comportare un ritardo nella ricezione della diagnosi corretta.

Degli otto test cognitivi (ACE-R, CERAD, CDT-Sunderland, IQCODE, Memory Alteration Test, MMSE, MoCA e Qmci) considerati, è emerso che ACE-R, CERAD, MoCA e Qmci presentano un'accuratezza diagnostica simile con buoni livelli di sensibilità, mentre l'MMSE aveva una sensibilità inferiore. Il Memory Alteration Test ha avuto la più alta sensibilità e specificità rispetto agli altri test.

E' importante però precisare che il test MoCA rispetto al MMSE (i due più utilizzati), è appositamente costruito per l'identificazione di MCI. Inoltre, vanno esaminati i domini oltre alla memoria. Questi includono: funzioni esecutive (set-shifting, ragionamento, risoluzione di problemi, pianificazione), linguaggio (denominazione, fluidità, linguaggio espressivo e comprensione), abilità visuospatiali e controllo dell'attenzione (attenzione semplice e divisa).

1.4.9 Testistica ADNI

ADNI propone una robusta raccolta di dati per ogni soggetto, ottenuta mediante la selezione di una serie di informazioni di tipo anagrafico, fisiologico, genetico e cognitivo.

Di seguito la rassegna di test utilizzati per indagare le variabili cognitive che sono risultate significative nelle nostre analisi:

Mini-Mental State Exam (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975): L'MMSE è uno strumento di screening strutturato utilizzato per gli studi sulla malattia di Alzheimer. La scala valuta costrutti come orientamento spaziale, orientamento temporale, registrazione (ripetizione immediata di tre parole), attenzione e concentrazione (sottraendo in serie sette che iniziano con 100, oppure spelling di parole di uso comune al contrario), richiamo (ricordando le tre parole precedentemente ripetute), lingua (denominazione, ripetizione e comprensione, scrittura), e costruzione visiva (copia di due pentagoni che si intersecano). Il punteggio complessivo MMSE è valutato come il numero di elementi correttamente completati con correzione, in eccesso o in difetto, in base all'età e agli anni di istruzione. Lo scoring totale varia da 0 a 30, al di sotto del punteggio 24 la prestazione è considerata patologica.

Clock Drawing Test (Cahn et al., 1996): Il Clock Drawing Test è uno strumento in grado di misurare funzioni esecutive e abilità visuo-costruttive. Nella condizione "comando", al soggetto viene dato un foglio bianco di carta A4 e viene chiesto di "Disegnare un orologio, inserire tutti i numeri e impostare le lancette che segnano le ore 11:10." Al termine dell'attività, si verifica la condizione di "copia", in cui il soggetto tenta di copiare un disegno di un orologio con le lancette impostate sulle ore 11:10.

Il punteggio (punteggio totale massimo = 10) viene assegnato per ogni disegno aggiungendo i punteggi di tre caratteristiche separate: viene dato un massimo di 2 punti per l'integrità del quadrante dell'orologio; un massimo di 4 punti per la presenza e la sequenza dei numeri; un massimo di 4 punti per la presenza e il posizionamento delle lancette.

Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1964): Il test delle 15 parole di Rey è un compito di apprendimento di elenco che valuta più parametri cognitivi associati all'apprendimento e alla memoria. In ciascuna delle 5 prove di apprendimento, 15 parole non correlate tra loro (tutti i nomi di uso comune) sono presentate oralmente al ritmo di una parola al secondo e viene suscitato un immediato richiamo libero delle parole. Viene registrato il numero di parole correttamente richiamate in ogni prova. Dopo 20 minuti, in cui sono somministrati altri test cognitivi, viene chiesto di ripetere l'elenco originale di 15 parole (richiamo libero). Infine, viene somministrato un test di riconoscimento sì / no che consiste nelle 15 parole originali e 15 parole distraenti intervallate casualmente. Viene quindi registrato il numero di risposte corrette e risposte "falsi positivi".

Trail Making Test: Parts A and B (Reitan, 1958): Il Trail Making Test è uno strumento diviso in due parti: La parte A è composta da 25 cerchi numerati da 1 a 25 distribuiti su un foglio bianco di carta A4. Il soggetto è istruito a collegare i cerchi con una linea disegnata il più rapidamente possibile in ordine numerico crescente. Anche la parte B è composta da 25 cerchi, ma questi cerchi sono numerati (da 1 a 13) o contengono lettere (da A a L). Ora il

soggetto deve collegare i cerchi alternando numeri e lettere in ordine crescente (ad esempio, da 1 a A; da A a 2; da 2 a B; Da B a 3). La performance del soggetto è giudicata in base al tempo (in secondi) necessario per completare ogni percorso e al numero di errori di commissione e omissione. Il tempo per completare la parte A (massimo 150 secondi) e B (massimo 300 secondi) sono le principali misure di interesse (il test viene interrotto se viene raggiunto il tempo massimo). La parte B richiede anche una notevole flessibilità cognitiva nel passaggio dal numero agli insiemi di lettere sotto la pressione del tempo, oltre alle capacità di scansione visuo-motoria e percettiva che caratterizzano entrambe le misurazioni.

Logical Memory Test (Delayed Paragraph Recall) (D Wechsler, 1987): Il test della memoria logica utilizzato è una modifica della misura della memoria episodica dal Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) (D Wechsler, 1987). In questa versione modificata, il richiamo libero di un racconto consiste in 25 informazioni ripetute immediatamente dopo che è stato letto ad alta voce al soggetto e di nuovo dopo un ritardo di trenta minuti. Il numero totale di “informazioni” della storia che vengono richiamati immediatamente (punteggio massimo = 25) e dopo l'intervallo di ritardo (punteggio massimo = 25) viene registrato. Un punteggio di ritenzione o "risparmio" può essere calcolato dividendo il punteggio ottenuto durante il richiamo ritardato per il punteggio raggiunto durante il richiamo immediato.

CAPITOLO 2

Abbiamo visto, negli studi precedentemente citati, come il genotipo di APOE possa influenzare lo sviluppo verso AD. In particolare, sembra esserci consenso riguardo il fatto che la presenza dell'allele $\epsilon 4$ non solo sembra predire questa evoluzione da MCI, ma pare anche che riduca i tempi verso la demenza clinica.

Partendo dal generale accordo riguardo l'APOE $\epsilon 4$, nel nostro studio abbiamo dunque voluto confermare le tesi di 1) predittività e 2) differenza nei tempi di conversione tra portatori e non portatori.

Per quanto concerne i deficit cognitivi che preannuncino la conversione, invece, pare esserci più incertezza ed eterogeneità di giudizi.

I pazienti con conclamata demenza mostrano cadute a livello cognitivo riguardo memoria, funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali e linguaggio, oltre all'oggettivo disorientamento temporale e spaziale; noi abbiamo voluto verificare quale di questi domini deficitari fosse effettivamente in grado di predire con significatività la progressione da MCI ad AD.

2.1 SOGGETTI

Descrizione campioni

Il campione di riferimento proviene dalla banca dati ADNI, è composto da 508 soggetti, con diagnosi di MCI.

Il gruppo di controllo è un campione di 188 soggetti sani, bilanciati nel genere, presi dalla stessa banca dati, con età e scolarità equivalenti a quelle del gruppo (Tabella 1). Nessun soggetto, inoltre, risulta essere portatore dell'allele $\epsilon 4$ dell'ApoE

Criteri ADNI

I dati utilizzati in questo studio sono stati raccolti in molteplici centri negli Stati Uniti nel contesto del progetto ADNI, che è stato approvato dal comitato etico di tutti i centri coinvolti.

Tutti i partecipanti hanno fornito il proprio consenso informato. Il gruppo di ricerca che ha collaborato per le analisi di questo studio ha ricevuto approvazione da ADNI per l'utilizzo di tutti i dati analizzati.

I criteri di inclusione per i pazienti erano i seguenti:

- 1) diagnosi clinica di declino cognitivo lieve;
- 2) almeno due valutazioni cliniche per stabilire l'evoluzione del declino cognitivo nel tempo e l'eventuale progressione a demenza;
- 3) disponibilità di valutazione cognitiva alla baseline;
- 4) disponibilità di informazioni sul genotipo APOE.

Il gruppo di controllo è stato selezionato con anni di età e di scolarità equiparabili al gruppo di pazienti e in modo da soddisfare i criteri 2), 3) e 4).

I dati relativi ai test cognitivi sono stati estratti dal database ADNI tenendo in considerazione la completezza delle valutazioni neuropsicologiche per minimizzare la quantità di dati mancanti. Il protocollo neuropsicologico di ADNI, infatti, è stato modificato nel tempo e, di conseguenza, solo alcuni test cognitivi sono disponibili per tutti i partecipanti inclusi nello studio. Importante, infine, tenere in considerazione il criterio 2) per poter valutare un eventuale cambiamento longitudinale nella diagnosi: i pazienti che hanno mostrato conversione verso la demenza (n=195) sono stati chiamati MCI-C, mentre quelli che non hanno dimostrato tale progressione (n=313) sono stati nominati MCI-NC.

2.2 STRUMENTI

VARIABILI COGNITIVE

Per questo studio sono state utilizzate come variabili cognitive 4 composite score messi a disposizione da ADNI:

Composite score ADNI-Funzioni esecutive (ADNI-FE)

Sono stati utilizzati i dati di base per sviluppare ADNI-FE. Molti degli autori hanno esaminato la batteria neuropsicologica per identificare gli elementi che potrebbero essere considerati indicatori di FE. Il modello finale per ADNI-FE includeva le fluenze categoriali (animali, verdure), Trail Making Test (A e B), Digit span all'indietro, WAIS-R Digit Symbol Substitution e 5 elementi di Clock Disegno (cerchio, simbolo, numeri, lancette, tempo). I formati includono conteggi in un intervallo di tempo pre-specificato (Fluenza di categorie, digit symbol WAIS-R), tempi di completamento (TMT), numero di elementi completati correttamente (Digit Span Backwards) e dicotomia corretto/errato (disegno dell'orologio). (Gibbons et al., 2012)

Composite score ADNI-Memoria (ADNI-MEM)

Anche gli elementi di memoria sono stati selezionati in base alla teoria e analizzati in Mplus, con variabili ricodificate (RAVLT, Memoria logica, ADAS-Cog, 3 parole del MMSE). (Crane et al., 2012)

Composite score ADNI-Linguaggio (ADNI-LIN)

La batteria neuropsicologica ADNI conteneva tre test relativi alla lingua: 1. Fluenza categoriale– Animali; 2 Fluenza categoriale – Ortaggi; 3. Boston naming test (totale).

Il Mini Mental State Exam (MMSE) comprendeva otto compiti linguistici: 1. Nominare a un oggetto (Orologio); 2. Nominare un oggetto (Matita); 3. Ripetere una frase; 4. Leggere una

frase; 5. Scrivere una frase; 6.-8. Seguire una serie di istruzioni.

Ogni compito era dicotomico.

L'ADAS-Cog comprendeva tre diversi compiti linguistici: 1. Eseguire comandi;

2. Denominazione di oggetti; 3. Prassia ideativa.

Inoltre, c'erano sei elementi linguistici sul Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Fluenza fonemica (Lettera F), tre elementi di denominazione degli animali e due attività di ripetizione delle frasi.

differenze superiori a 0,3. La media e la varianza della variabile latente erano fisse rispettivamente 0 e 1. (Choi et al., 2020)

Composite score ADNI-Visuospaziale (ADNI-VS)

Ci sono sette elementi relativi alle abilità Visuo-Spaziali. Cinque di questi erano basati sulla copia di un orologio; 1. Copia cerchio; 2. Simmetria della copia; 3. Copia dei numeri; 4.

Copia lancette 5. Copia orario (11:10). I risultati erano dicotomi per ogni prova (0;1).

L'ADAS-Cog includeva un'attività VS che valutava la prassia costruttiva. Questo test ha valutato la capacità del partecipante di copiare quattro forme geometriche, che vanno da una molto semplice (cerchio) a una abbastanza difficile (cubo). Dal momento che un punteggio più alto implicava prestazioni migliori in altri elementi, il test era codificato inversamente per la modellazione.

L'MMSE includeva un'attività VS: copia dei pentagoni con punteggio dicotomico (Choi et al., 2020)

SUBTEST SPECIFICI

Memoria di rievocazione Immediata (RAVLT-IMM)

Per valutare la memoria di richiamo è stato utilizzato Rey Auditory Verbal Learning Test

(Rey, 1964): un compito di apprendimento di un elenco di 15 parole non correlate che valuta più parametri cognitivi associati all'apprendimento e alla memoria. La lista viene presentata 5 volte, oralmente, al ritmo di una parola al secondo e viene suscitato un immediato richiamo libero delle parole. Viene registrato il numero di parole correttamente richiamate in ogni prova. Per cui il punteggio max è 75

Memoria di rievocazione Differita (RAVLT-DIFF)

Consiste nella seconda parte del RAVLT. Dopo 20 minuti, in cui sono somministrati altri test cognitivi, viene chiesto di ripetere l'elenco originale di 15 parole (richiamo libero). Viene quindi registrato il numero di risposte corrette (max 15 pt.)

Memoria logica Immediata e Differita (LM-IMM, LM-DIFF)

Il test della memoria logica utilizzato è una modifica della misura della memoria episodica dal Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) (D Wechsler, 1987). In questa versione modificata, il richiamo libero di un racconto consiste in 25 informazioni ripetute immediatamente dopo che è stato letto ad alta voce al soggetto (immediata) e di nuovo dopo un ritardo di trenta minuti (differita). Il numero totale di "informazioni" della storia è 25, per cui in entrambe le prove 25 è il massimo risultato ottenibile.

Trail Making Test: Parte A e B (TMT-A, TMT-B)

Nella parte A il soggetto è istruito a collegare i cerchi con una linea disegnata il più rapidamente possibile in ordine numerico crescente (25 cerchi numerati da 1 a 25) distribuiti su un foglio bianco.

Nella parte B, anch'essa composta da 25 cerchi, contenenti però numeri (da 1 a 13) e lettere (da A a L) il soggetto deve collegare i cerchi alternando numeri e lettere in ordine crescente (ad esempio, da 1 a A; da A a 2; da 2 a B; Da B a 3). Le performance del soggetto sono giudicate in base al tempo (in secondi) necessario per completare ogni percorso e al numero di

errori di commissione e omissione.

Il tempo per completare la parte A (massimo 150 secondi) e B (massimo 300 secondi) sono le principali misure di interesse (il test viene interrotto se viene raggiunto il tempo massimo).

Clock Drawing Test-Disegno (CLOCK TEST-Disegno)

Al soggetto viene dato un foglio bianco di carta A4 e viene chiesto di "Disegnare un orologio, inserire tutti i numeri e impostare le lancette che segnano le ore 11:10." Vengono valutate:

- Integrità del quadrante dell'orologio
- Presenza di tutti i numeri
- Disposizione corretta di tutti i numeri
- Presenza di entrambe le lancette
- Posizionamento corretto delle lancette

Viene assegnato 1 punto per ogni esecuzione valutata come corretta, 0 se questa viene ritenuta errata (max 5 pt).

Clock Drawing Test-Copia (CLOCK TEST-Copia)

Nella condizione di "copia", si chiede al soggetto di copiare un disegno di un orologio con le lancette impostate sulle ore 11:10. Vengono valutate:

- Integrità del quadrante dell'orologio
- Presenza di tutti i numeri
- Disposizione corretta di tutti i numeri
- Presenza di entrambe le lancette
- Posizionamento corretto delle lancette

Viene assegnato 1 punto per ogni esecuzione valutata come corretta, 0 se questa viene ritenuta errata (max 5 pt).

SottoSub test- MMSE orientamento spaziale (MMSE-OS)

Vengono fatte 5 domande per valutare quanto una persona sia orientata nello spazio. Si assegna 1 punto per ogni risposta corretta e 0 per ogni risposta errata.

5 () Dove siamo: (stato) (regione) (città) (ospedale) (piano).

Sotto-test MMSE orientamento temporale (MMSE-OT)

Vengono fatte 5 domande per valutare quanto una persona sia orientata nel tempo. Si assegna 1 punto per ogni risposta corretta e 0 per ogni risposta errata.

5 () Cos'è (anno) (stagione) (data) (giorno) (mese)?

Sotto-test MMSE pentagoni (MMSE-PEN)

Viene chiesto di copiare un disegno raffigurante due pentagoni che si intersecano.

2.3 PROCEDURE

VARIABILI STRUMENTALI

APOE

L'ApolipoproteinaE (ApoE) è il principale ligando per il recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e la proteina correlata al recettore LDL (LRP), che funziona come componente delle lipoproteine plasmatiche nel trasporto dei lipidi. Ha un ruolo centrale nel metabolismo dei lipidi: trasporta i lipidi, compreso il colesterolo, attraverso il liquido cerebrospinale (CSF) e il plasma. Nell'uomo, l'ApoE ha tre isoforme: ApoE2, ApoE3 e ApoE4, che sono espresse dagli alleli polimorfici: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. Tra i tre alleli polimorfici, ApoE $\epsilon 4$ sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia di Alzheimer. La ricerca vuole infatti verificare l'impatto della forma $\epsilon 4$ (portatori vs non-portatori) in relazione a determinati parametri cognitivi (composite score e test specifici per analisi post-hoc) come predittore di conversione a demenza.

2.4 ANALISI STATISTICHE

Il software utilizzato per lo svolgimento delle analisi è RStudio (R 4.1.0).

Nella ricerca sono state indagate le caratteristiche demografiche (genere, età, scolarità) grazie alla funzione “summary”.

Con il pacchetto “survival” è stato implementato un modello di regressione di Cox per stabilire una possibile associazione tra predittori cognitive e strumentali e il rischio di conversione da MCI a demenza.

Il confronto tra MCI e controlli è stato possibile grazie alle funzioni “t.test” e “wilcox.test”, specificando l’argomento “alternative=’g’/’l’”¹ per stabilire la monodirezionalità di H1. Per la verifica del t-test è stato necessario verificare normalità e omoschedasticità delle distribuzioni rispettivamente con le funzioni “shapiro.test” e “var.test”. Sono stati eliminati tutti i dati mancanti direttamente dal dataset.

t-test, Wilcoxon-Mann-Whitney test e test Chi-quadro “ χ^2 ”

Il t-test, il test di Mann Withney ed il test Chi-quadro “ χ^2 ” sono test in grado di confrontare campioni tra loro indipendenti. Questi sono stati utilizzati nel presente studio per analizzare le differenze di alcune variabili di interesse tra il gruppo di pazienti ed il gruppo di controllo.

Il primo test è stato applicato laddove le variabili prese in esame per entrambi i campioni mostrino una distribuzione normale, calcolata attraverso il test di Shapiro-Wilk ($p\text{-value} > 0.05$ o $W > 0.95$ per campioni sufficientemente ampi. In questo studio, vista l’elevata numerosità dei campioni abbiamo deciso di affidarci al parametro W anche qualora il p-value non avesse raggiunto la soglia 0.05); è stata valutata, inoltre, l’omoschedasticità delle variabili per

¹ Per il TMT (A e B) la formula necessita di una revisione: Il punteggio assegnato ai soggetti è riferito al tempo impiegato nello svolgimento del test, per tanto un risultato maggiore comporta un maggior grado di compromissione (funzioni esecutive). E’ dunque indispensabile considerare la coda superiore delle distribuzioni usando la funzione alternative= “l”, per la quale x ha una media minore di y

applicare un'eventuale correzione (correzione di Welch), nel momento in cui le varianze fossero significativamente diverse.

Nel caso in cui non fosse verificata l'ipotesi di normalità si è proceduto con l'utilizzo del test Mann-Whitney. In entrambi i casi ci si è affidati all'interpretazione del p-value, per la quale siamo indotti ad accettare H_0 (medie uguali tra i campioni) per valori >0.05 e, viceversa, accettare H_1 (medie diverse tra i campioni) per valori <0.05 .

Abbiamo anzitutto voluto verificare il bilanciamento dei due gruppi per quanto riguarda le variabili socio-anagrafiche quali età, scolarità e sesso; abbiamo quindi dovuto utilizzare anche il test del Chi-Quadrato per il confronto delle proporzioni dei due sessi, in quanto variabile categoriale.

L'ipotesi alla base del confronto tra il gruppo di pazienti e quello di controllo era che le prestazioni cognitive dei primi fossero significativamente peggiori di quelle dei controlli, per tanto nelle formule è stato specificato l'utilizzo dell'ipotesi monodirezionale.

Regressione di Cox

Il modello a rischi proporzionali di Cox (Cox, 1966) è un modello di regressione statistica comunemente usato nella ricerca medica per studiare l'associazione tra il tempo di sopravvivenza dei pazienti e una o più variabili predittive.

La regressione di Cox si usa negli studi di coorte, sia prospettici che retrospettivi. Nella regressione di Cox, la variabile dipendente è il tasso di incidenza di un determinato evento, cioè il numero di eventi per persona tempo. Pertanto, a un determinato tempo t , per ogni individuo della coorte, è indispensabile conoscere la condizione (vivo/morto, evento/ non evento, affetto/non affetto) e il tempo intercorso tra l'ingresso nello studio e la data in cui l'evento di interesse si è verificato (il cosiddetto tempo di sopravvivenza).

In questo studio l'evento di conversione vs non conversione da MCI a demenza è stato usato come variabile dipendente nel modello di regressione di Cox. Il tempo intercorso tra la

valutazione di baseline alla diagnosi di conversione a demenza (o all'ultima valutazione disponibile per i pazienti non convertiti a demenza) è stato incluso nel modello. Le variabili predittive sono ApoE (portatori $\epsilon 4$ vs non-portatori $\epsilon 4$) e i composite score di funzioni esecutive, memoria, linguaggio e abilità visuo-spaziali. In seguito, un ulteriore modello di regressione di Cox è stato creato per valutare l'effetto predittivo di specifici test cognitivi associati ai composite score risultati significativi nel primo modello.

2.5 RISULTATI

L'assunzione di normalità della distribuzione dei dati e la condizione di omoschedasticità delle variabili con distribuzione normale sono risultate verificate soltanto per i composite score ADNI-LAN e ADNI-FE e per il test RAVLT-IMM, mentre la sola normalità è stata riscontrata per le distribuzioni di età, ADNI-MEM e LM-IMM, per tutte le altre variabili, distribuite quindi non normalmente, il confronto tra campioni è stato verificato tramite test di Mann-Whitney, tranne per la differenza tra sessi, dove abbiamo usato il test Chi-quadro " χ^2 ". Verificato il bilanciamento per età, genere e scolarità, sono emerse differenze in tutte le variabili cognitive (MMSE, composite score, test specifici), ad eccezione dei pentagoni del MMSE, tra il gruppo di controllo e quello MCI, con risultati significativamente maggiori nel primo gruppo rispetto al secondo (Tabella 1).

Tabella 1. Confronto di variabili demografiche e cognitive tra pazienti e controlli.

Variabile	Pazienti	Controlli	t (o w*)	P
Demografiche				
ETA'	72,31 ± 7,41	73,0 ± 5,83	1,2833	0,2001
SCOLARITA'	16,21 ± 2,77	16,41 ± 2,61	49431*	0,4941
GENERE	302 M 206 F	97 M 91 F	3,4592 ²	0,0629
MMSE	27,8 ± 1,78	29,1 ± 1,08	68988*	< 0.001
Composite Score				
ADNI-MEM	0,20 ± 0,68	0,94 ± 0,78	17,146	< 0.001
ADNI-LIN	0,25 ± 0,76	1,10 ± 0,73	10,931	< 0.001
ADNI-FE	0,27 ± 0,90	0,89 ± 0,90	8,8488	< 0.001
ADNI-VS	-0,04 ± 0,74	0,26 ± 0,55	58178*	< 0.001
Test cognitivi				
RAVLT-IMM	34,78 ± 10,69	45,76 ± 9,78	12,817	< 0.001
RAVLT-DIFF	3,93 ± 3,80	7,92 ± 3,89	73587*	< 0.001
LM-IMM	8,88 ± 3,52	14,40 ± 3,00	20,504	< 0.001
LM-DIFF	6,17 ± 3,52	13,44 ± 3,03	90685*	< 0.001
TMT-A	40,17 ± 18,68	32,87 ± 10,05	35667*	< 0.001
TMT-B	112,20 ± 63,17	80,67 ± 40,97	30329*	< 0.001
MMSE-OS	4,63 ± 0,59	4,87 ± 0,34	56930*	< 0.001
MMSE-OT	4,72 ± 0,58	4,89 ± 0,31	53732*	< 0.001
MMSE-PEN	0,90 ± 0,30	0,94 ± 0,24	49564*	0,05681
CLOCK TEST-Disegno	4,34 ± 0,65	4,63 ± 0,35	55403*	< 0.001
CLOCK TEST-Copia	4,70 ± 0,91	4,88 ± 0,62	53587*	< 0.001

ADNI-FE: Composite score-funzioni esecutive, ADNI-LIN: Composite score-linguaggio, ADNI-MEM: Composite score-memoria, ADNI-VS: Composite score-visuo-spaziale, CLOCK TEST-copia: Total score clock test copia, CLOCK TEST-Disegno: Total score clock test disegno, LM-IMM: Memoria logica- rievocazione immediata, LM-DIFF: Memoria logica- rievocazione differita, MMSE: Mini Mental State Examination, MMSE-PEN: Mini Mental State Examination- pentagoni, MMSE-OS: Mini Mental State Examination- orientamento spaziale, MMSE-OT: Mini Mental State Examination- orientamento temporale, RAVLT-IMM: Rey Auditory Verbal Learning Test- rievocazione immediata, RAVLT-DIFF: Rey Auditory Verbal Learning Test- rievocazione differita 30 min, TMT-A: Trail Making test- Parte A, TMT-B: Trail Making test- Parte B

* Test Mann-Whitney

Nel modello 1, dove abbiamo stimato, tramite modello di regressione di Cox, la relazione con la conversione vs demenza di ApoE e composite score, sono risultati significativi i parametri ApoE, ADNI-MEM e ADNI-FE (Tabella 2); nel modello 2, invece, in analisi *post hoc* abbiamo cercato di indagare quali fossero i test cognitivi specifici che determinassero la relazione della conversione a demenza ai composite score sopraccitati, la significatività si

² Per il confronto tra i sessi, poiché variabili categoriali, è stato usato il test del Chi-Quadro

riscontrava ancora per ApoE (portatori) e per i test di RAVLT - IMM, LM-DIFF, MMSE-OT e TMT - B (Tabella 3).

Tabella 2. Modello 1 – regressione di Cox con APOE e composite score come predittori di conversione a demenza.

Variabile	HR	IC 95%		P
APOE ε4	1.80097	1.3236	2.4506	0.000181 ***
ADNI-LIN	1.02425	0.7922	1.3242	0.854917
ADNI-MEM	0.21019	0.1524	0.2899	< 2e-16 ***
ADNI-VS	1.08240	0.8724	1.3429	0.471786
ADNI-FE	0.71025	0.5629	0.8963	0.003941 **

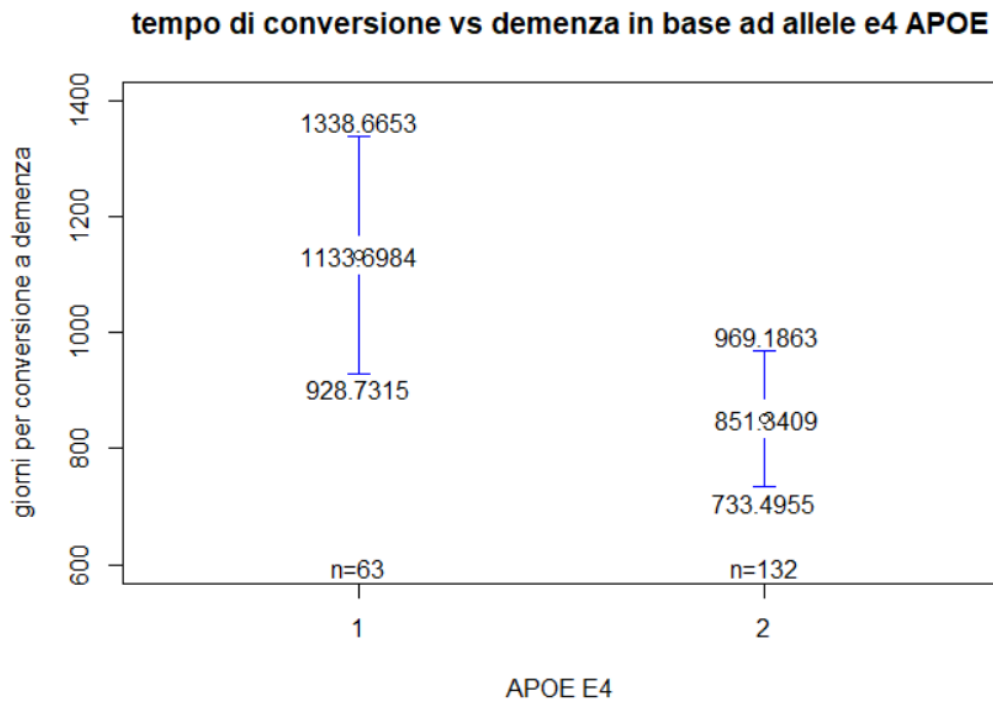
APOE ε4: Apolipoproteina E, ε4 portatori, ADNI-FE: Composite score-funzioni esecutive, ADNI-LIN: Composite score-linguaggio, ADNI-MEM: Composite score-memoria, ADNI-VS: Composite score-visuo-spaziale, HR: Hazard ratio

Tabella 3. APOE e test specifici nella predizione di conversione a demenza

Variabile	HR	IC 95%		P
APOE ε4	1.887363	1.3725	2.5953	9.28e-05***
RAVLT-IMM	0.966478	0.9422	0.9914	0.00869**
RAVLT-DIFF	0.935475	0.8675	1.0088	0.08329 .
LM-IMM	1.019360	0.9559	1.0871	0.55892
LM-DIFF	0.869738	0.8149	0.9283	2.71e-05***
TMT-A	1.006762	0.9983	1.0153	0.11973
TMT-B	1.002832	1.0001	1.0056	0.04480 *
CLOCK TEST - disegno	0.916694	0.7774	1.0810	0.30105
CLOCK TEST - copia	1.014524	0.8123	1.2672	0.89886
MMSE-OS	0.965290	0.7572	1.2306	0.77551
MMSE-OT	0.709906	0.5740	0.8780	0.00158 **
MMSE-PEN	0.655098	0.4240	1.0122	0.05673

APOE ε4: Apolipoproteina E, ε4 portatori, CLOCK TEST-copia: Total score clock test copia, CLOCK TEST-Disegno: Total score clock test disegno, ML IMM: Memoria logica- rievocazione immediata, ML DIFF: Memoria logica- rievocazione differita , MMSE PEN: Mini Mental State Examination- pentagoni, MMSE OS: Mini Mental State Examination- orientamento spaziale, MMSE OT: Mini Mental State Examination- orientamento temporale, RAVLT IMM: Rey Auditory Verbal Learning Test- rievocazione immediata, RAVLT DEL: Rey Auditory Verbal Learning Test- rievocazione differita 30 min, TMT A: Trail Making test- Parte A, TMT B: Trail Making test- Parte B

Infine, nel campione MCI-C, focalizzandoci sui pazienti che hanno sviluppato demenza nel corso del tempo dalla baseline, i portatori $\epsilon 4$ mostravano una conversione verso demenza, in media, 282 giorni prima rispetto ai non portatori. Intercorrevano, invece, all'incirca un anno tra i pazienti che mostrano un declino più tardivo (upper limit) nei due gruppi indagati (Figura 1).



Differenze nel tempo di conversione tra portatori $\epsilon 4$ e non

1=non portatori $\epsilon 4$ 2= portatori $\epsilon 4$

DISCUSSIONE

Nel nostro studio emerge come l'APOE ε4 risulti un predittore significativo della conversione da MCI a demenza insieme a due indici compositi di funzioni mnestiche ed esecutive; mentre le abilità visuo-spaziali e linguistiche non sono emerse come significativamente associate alla conversione a demenza.

Le analisi *post hoc* per valutare quali subtest dei composite score di memoria e funzioni esecutive avessero un peso maggiore hanno mostrato che i punteggi ottenuti ai test RAVLT-IMM, LM-DIFF e TMT-B, oltre all'MMSE-OT risultano essere i predittori più rilevanti.

Il test dei Pentagoni del MMSE restava al di fuori della significatività statistica a causa di un p-value vicino al limite, un risultato che può dipendere dall'interpretazione da parte del software di alcuni dati mancanti.

Il genotipo APOE sembra quindi modificare non solo il rischio di demenza dovuta ad AD, ma anche il fenotipo cognitivo e le tempistiche della malattia: i portatori, infatti, hanno mostrato tempi più brevi per l'evoluzione verso la demenza dall'osservazione di baseline.

Per quanto riguarda le funzioni esecutive, la parte B del TMT è risultata particolarmente rilevante perché la sua significatività, non riscontrabile nella parte A, mostra la chiara compromissione delle FE a scapito di quello che sarebbe potuto essere un deficit di natura visuo-spaziale: le difficoltà dei pazienti risultano quindi nell'eseguire il doppio compito e non nella semplice componente attentiva espressa nella parte A.

La nota compromissione della memoria episodica è in linea con i risultati ottenuti nei subtest che compongono il composite score di memoria.

La significatività di deficit cognitivi ed esecutivi avvalorata la tesi dello studio di Summers e Saunders (2012), i cui risultati suggeriscono che l'MCI multidominio sia lo stadio precursore più affidabile dello sviluppo dell'AD.

Benchè sia generalmente approvato che la compromissione della memoria nell'AD sia associata a lesioni temporali mediali, regione maggiormente coinvolta nella neurodegenerazione causata da AD (Song et al., 2015), i correlati neuro-anatomici di specifiche funzioni esecutive sono ancora oggetto di dibattito, in quanto non unicamente associabili alle sole regioni frontali (Baudic et al., 2006). Per altro, l'unico subtest per la valutazione di funzioni esecutive che è risultato significativo nelle analisi *post hoc* è il TMT parte B, che mostra attivazioni sia frontali, dell'emisfero sinistro, sia del giro medio-temporale, sinistro e superiore (Zakzanis et al., 2005). Questo risultato potrebbe essere dovuto al fatto che il protocollo neuropsicologico di ADNI è stato modificato nel tempo e, di conseguenza, solo un numero molto limitato di test cognitivi era disponibili per ogni partecipante incluso nello studio. Mancano quindi alcuni subtest che potrebbero aiutare ad identificare quali funzioni esecutive siano più specifiche per predire una probabile evoluzione a demenza e dedurre quali aree cerebrali potrebbero essere maggiormente coinvolte.

L'incertezza riguardo la localizzazione dell'orientamento temporale non facilita l'identificazione di un'area "focale" che risenta di più deficit rispetto le altre in presenza del gene $\epsilon 4$ dell'APOE in concomitanza a compromissione di memoria e funzioni esecutive.

CONCLUSIONI

I nostri risultati mostrano che l'allele $\epsilon 4$ del gene APOE aumenta le probabilità di conversione da MCI a demenza, riducendone i tempi di evoluzione; oltre all'allele $\epsilon 4$, risultano predittori significativi di conversione anche deficit mnestici, esecutivi e di disorientamento temporale. Per tanto, considerate 1) la relazione tra la presenza dell'allele $\epsilon 4$ e specifiche prestazioni cognitive patologiche con l'evoluzione verso demenza, e 2) la maggiore velocità del decadimento cognitivo dei portatori rispetto ai non portatori, i risultati di questo studio forniscono suggerimenti per supportare l'identificazione precoce di pazienti potenzialmente più vulnerabili ad un grave declino cognitivo. Questo obiettivo potrebbe essere raggiunto individuando criticità rispetto a specifici domini cognitivi di interesse e in base al profilo genetico dei pazienti. Inoltre, questi risultati potrebbero essere utilizzati per supportare raccomandazioni per un percorso di riabilitazione neurocognitiva mirata, con lo scopo di mitigare la traiettoria di declino cognitivo e la conseguente perdita di indipendenza funzionale. Uno screening tempestivo e allenamenti di stimolazione cognitiva, possono dunque aiutare nel raggiungimento dell'obiettivo prefissato.

La possibilità di ottenere una panoramica dettagliata riguardo lo stato cognitivo dei pazienti, risente sensibilmente del numero limitato di test disponibili.

Per quanto riguarda l'assetto genetico, il nostro studio si è principalmente focalizzato sulla forma allelica $\epsilon 4$ dell'APOE. Tale forma si è dimostrata un predittore valido sia per la conversione a demenza sia per la riduzione dei tempi di evoluzione rispetto ai non portatori; può essere utile valutare se gli altri genotipi costituiscano o meno fattori di protezione per la progressione verso AD. Inoltre, le nostre indagini, hanno valutato soltanto singolarmente l'effetto dei predittori, per tanto, considerare gli effetti di interazione fra le variabili analizzate, potrebbe costituire un potenziale sviluppo futuro riguardo questa linea di ricerca.

ABBREVIAZIONI

A β : Amiloide Beta

AD: Alzheimer Disease

ADNI: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

ADNI-FE: Composite score-funzioni esecutive

ADNI-LIN: Composite score-linguaggio

ADNI-MEM: Composite score-memoria

ADNI-VS: Composite score-visuo-spaziale

APOE: Apolipoproteina E

CLOCK TEST-copia: Total score clock test copia

CLOCK TEST-Disegno: Total score clock test disegno

MCI: Mild Cognitive Impairment

MCI-C: pazienti MCI che sviluppano demenza

MCI-NC: pazienti MCI che non sviluppano demenza

ML IMM: Memoria logica- rievocazione immediata

ML DIFF: Memoria logica- rievocazione differita

MMSE: Mini Mental State Examination,

MMSE PEN: Mini Mental State Examination- pentagoni

MMSE OS: Mini Mental State Examination- orientamento spaziale

MMSE OT: Mini Mental State Examination- orientamento temporale

RAVLT IMM: Rey Auditory Verbal Learning Test- rievocazione immediata

RAVLT DIFF: Rey Auditory Verbal Learning Test- rievocazione differita 30 min

TMT A: Trail Making test- Parte A

TMT B: Trail Making test- Parte B

Bibliografia

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). 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 : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279.

Alzheimer Disease International. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. London, England. Retrieved from www.alz.co.uk. Accessed December 15, 2017

Alzheimer's disease neuroimaging protocol (ADNI).

Baddeley A. D. Working Memory. Oxford, UK: Clarendon Press; 1986

Baddeley A., Eysenck M., Anderson MC Memory . New York, NY, USA: Psychology Press; 2015

Baudic S., Barba G. D., Thibaudet M. C., Smaghe A., Remy P., Traykov L. Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2006;21(1):15–21

Bejanin, A., Schonhaut, DR, La Joie, R., Kramer, JH, Baker, SL, Sosa, N., Ayakta, N., Cantwell, A., Janabi, M., Lauriola, M., O'Neil, JP, Gorno-Tempini, ML, Miller, ZA, Rosen, HJ, Miller, BL, Jagust, WJ e Rabinovici, GD (2017). Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology* , 140 (12), 3286-3300

Belleville S., Chertkow H., Gauthier S. Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2007;21(4):458–469.

- Belleville, S., Fouquet, C., Hudon, C., Zomahoun, H., Croteau, J. e Consortium for the Early Identification of Alzheimer's Disease-Quebec (2017). Neuropsychological measures that predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's-type dementia in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review* , 27 (4), 328-353
- Breton A, Casey D, Arnaoutoglou NA. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 Feb;34(2):233-242.
- Cahn-Weiner D.A., Farias S.T., Julian L., Harvey D.J., Kramer J.H., Reed B.R., Mungas D., Wetzel M., Chui H. Cognitive and neuroimaging predictors of instrumental activities of daily living. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2007;13:747–757
- Cahn, D. A., Salmon, D. P., Monsch, A. U., Butters, N., Wiederholt, W. C., Corey-Bloom, J., et al. (1996). Screening for dementia of the Alzheimer type in the community: The utility of the Clock Drawing Test. *Arch Clin Neuropsychol*, 11(6), 529-539
- Campbell, NL, Unverzagt, F., LaMantia, MA, Khan, BA e Boustani, MA (2013). Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clinics in geriatric medicine*, 29 (4), 873-893
- Carter CL, Resnick EM, Mallampalli M, Kalbarczyk A. Sex and gender differences in Alzheimer's disease: recommendations for future research. *J Womens Health (Larchmt)* 2012
- Castel, A. D., Balota, D. A., & McCabe, D. P. (2009). Memory efficiency and the strategic control of attention at encoding: Impairments of value-directed remembering in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 23(3), 297–306.

- Chen K, Ayutyanont N, Langbaum JB, Fleisher AS, Reschke C, Lee W, et al. Characterizing Alzheimer's disease using a hypometabolic convergence index. *Neuroimage*. 2011;56:52–60
- Cheng B, Zhang D, Shen D. Apprendimento del trasferimento di dominio per la previsione della conversione MCI. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2012; 15
- Cheng, YW, Chen, TF, Chiu, MJ. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:491–498.
- Choi SE, Mukherjee S, Gibbons LE, Sanders RE, Jones RN, Tommet D, Mez J, Trittschuh EH, Saykin A, Lamar M, Rabin L. Development and validation of language and visuospatial composite scores in ADNI. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2020;
- Crane PK, Carle A, Gibbons LE, Insel P, Mackin RS, Gross A, et al. Development and assessment of a composite score for memory in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Brain Imaging Behav* 6: 502-16 (2012)
- Cronin-Golomb A, Hof PR (eds): *Vision in Alzheimer's Disease*. *Interdiscipl Top Gerontol*. Basel, Karger, 2004, vol 34, pp 248-270
- Collins A, Koechlin E. Reasoning, learning, and creativity: frontal lobe function and human decision-making. *PLoS Biol*. 2012;10:e1001293.
- Connor DJ, Salmon DP, Sandy TJ, Galasko D, Hansen LA, Thal LJ. Cognitive profiles of autopsy-confirmed Lewy body variant vs pure Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1998 Jul;55(7):994-1000
- Cox, David & Lewis, P.. (1966). *The statistical analysis of series of events* / by D. R. Cox and P. A. W. Lewis.

- Deardorff WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. *Handb Clin Neurol.* 2019;165:5-32
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6, 734–746.
- Dumurgier J, Dartigues JF, Gabelle A, Paquet C, Prevot M, Hugon J, Tzourio C. Time Orientation and 10 Years Risk of Dementia in Elderly Adults: The Three-City Study. *J Alzheimers Dis.* 2016 Jul 1;53(4):1411-8.
- Dysken MW, Guarino PD, Vertrees JE, Asthana S, Sano M, Llorente M, Pallaki M, Love S, Schellenberg GD, McCarten JR, Malphurs J, Prieto S, Chen P, Loreck DJ, Carney S, Trapp G, Bakshi RS, Mintzer JE, Heidebrink JL, Vidal-Cardona A, Arroyo LM, Cruz AR, Kowall NW, Chopra MP, Craft S, Thielke S, Turvey CL, Woodman C, Monnell KA, Gordon K, Tomaska J, Vatassery G. Vitamin E and memantine in Alzheimer's disease: clinical trial methods and baseline data. *Alzheimers Dement.* 2014 Jan;10(1):36-44.
- El Haj M, Moroni C, Luyat M, Omigie D, Allain P. To what extent does destination recall induce episodic reliving? Evidence from Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2014b;36:127–136
- El Haj, M., Antoine, P., Amouyel, P., Lambert, JC, Pasquier, F. e Kapogiannis, D. (2016). Apolipoproteina E (APOE) ε4 e declino della memoria episodica nella malattia di Alzheimer: una revisione. *Rassegne di ricerca sull'invecchiamento*, 27, 15-22.
- El Haj, M., Colombel, F., Kapogiannis, D., & Gallouj, K. (2020). False Memory in Alzheimer's Disease. *Behavioural neurology*, 2020, 5284504.

- Eskildsen SF, Coupe P, Garcia-Lorenzo D, Fonov V, Pruessner JC, Collins DL. Neuroimaging della malattia di Alzheimer. Previsione della malattia di Alzheimer in soggetti con decadimento cognitivo lieve dalla coorte ADNI utilizzando modelli di assottigliamento corticale. *Neuroimmagine*
- Espino, DV, Lichtenstein, MJ, Palmer, RF, Hazuda, HP. Ethnic differences in Mini-Mental State Examination (MMSE) scores: where you live makes a difference. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(5):538–548.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.
- Galasko, D., Klauber, M. R., Hofstetter, C. R., Salmon, D. P., Lasker, B., & Thal, L. J. (1990). The Mini-Mental State Examination in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 47(1), 49–52.
- Galasko, D., Katzman, R., Salmon, D.P., & Hansen, L. (1996). Clinical and neuropathological findings in Lewy body dementias. *Brain and Cognition*, 31, 166–175
- Gallardo G., Holtzman DM (2019) Amiloide- β e Tau al crocevia della malattia di Alzheimer. In: Takashima A., Wolozin B., Buee L. (a cura di) *Tau Biology. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1184. Springer, Singapore.
- Gibbons LE, Carle AC, Mackin RS, Harvey D, Mukherjee S, Insel P, et al. A composite score for executive functioning, validated in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) participants with baseline mild cognitive impairment. *Brain Imaging Behav* 6: 517-27 (2012)

- Gomez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Petersen RC, et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997;41(1):17–24
- Grande, G., Vanacore, N., Vetrano, DL et al. Il test promemoria selettivo gratuito e stimolato predice la progressione verso la malattia di Alzheimer nelle persone con decadimento cognitivo lieve. *Neurol Sci* 39, 1867–1875 (2018)
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13–36
- Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2019). Executive Functions in Alzheimer Disease: A Systematic Review. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 437.
- Haense C, Herholz K, Jagust WJ, Heiss WD. Performance of FDG PET for detection of Alzheimer's disease in two independent multicentre samples (NEST-DD and ADNI) *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28:259–266.
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-5.
- Hinrichs, C., Singh, V., Xu, G., Johnson, SC e Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011). Predictive markers for AD in a multimodal framework: an analysis of MCI progression in the ADNI population. *NeuroImage* , 55 (2), 574-589.
- Hudon C, Belleville S, Gauthier S. The assessment of recognition memory using the Remember/Know procedure in amnesic mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Brain Cogn*. 2009;70:171–179

- Hunderfund AL, Roberts RO, Slusser TC, et al. Mortality in amnesic mild cognitive impairment: a prospective community study. *Neurology*. 2006;
- Jack CR, Jr, Bernstein MA, Fox NC, Thompson P, Alexander G, Harvey D, et al. L'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): metodi MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 27 :685–691
- Jahn H. (2013). Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(4), 445–454
- Jochemsen HM, Muller M, van der Graaf Y, Geerlings MI. APOE ε4 differentially influences change in memory performance depending on age. The SMART-MR study. *Neurobiol. Aging*. 2012;33(832):e15–22.
- Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, Becker JA, Sepulcre J, Rentz D, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2016;79(1):110–9
- Kang JH, Korecka M, Toledo JB, Trojanowski JQ, Shaw LM. Utilità clinica e sfide analitiche nella misurazione delle proteine beta-amiloide (1-42) del liquido cerebrospinale e tau come biomarcatori della malattia di Alzheimer. *Clin Chem*. 2013; 59 :903-916
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychological function. *Jama*. 1963 Sep 21;185;914-9
- Kirova, A. M., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *BioMed research international*, 2015, 748212.

- Klekociuk S. Z., Summers J. J., Vickers J. C., Summers M. J. Reducing false positive diagnoses in mild cognitive impairment: the importance of comprehensive neuropsychological assessment. *European Journal of Neurology*. 2014;
- Kochan NA, Slavin MJ, Brodaty H, Crawford JD, Trollor JN, et al. (2010) Effect of different impairment criteria on prevalence of “objective” mild cognitive impairment in a community sample. *Am J Geriatr Psychiatry* 18: 711–722
- Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: Risk factors and prognosis. *Neurology*. 2012
- Kopelman MD. The Autobiographical Memory Interview (AMI) in organic and psychogenic amnesia. *Memory*. 1994;2:211–235
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969 Autumn;9(3):179-86. PMID: 5349366.
- Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:1121–59
- Lehrner J, Krakhofer H, Lamm C, Macher S, Moser D, Klug S, Dal-Bianco P, Pirker W, Auff E, Pusswald G. Visuo-constructional functions in patients with mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Neuropsychiatr*. 2015;29(3):112-9
- Lehto JE, Juujärvi P, Kooistra L, Pulkkinen L. Dimensions of executive functioning: evidence from children. *Br. J. Dev. Psychol*. 2003;21:59–8
- Levine B, Svoboda E, Hay JF, Winocur G, Moscovitch M. Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychol Aging*. 2002;17:677–689
- Lezak MD. *Neuropsychological evaluation*. New York: Oxford University Press; 1995.

- Li L, Wang Y, Yan J, et al. Clinical predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment: the Chongqing aging study. *J Neurol.* 2012;259(7):1303–11
- Li, R. e Singh, M. (2014). Differenze di sesso nel deterioramento cognitivo e nella malattia di Alzheimer. *Frontiere in neuroendocrinologia* , 35 (3), 385-403
- Libon DJ, Massimo L, Moore P, Coslett HB, Chatterjee A, Aguirre GK, et al. Screening for frontotemporal dementias and Alzheimer’s disease with the Philadelphia Brief Assessment of Cognition: a preliminary analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007a;24:441–7
- Llano DA, Laforet G, Devanarayan V. Derivation of a new ADAS-cog composite using tree-based multivariate analysis: prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010;25:73–84
- Lunt L, Bramham J, Morris RG, Bullock PR, Selway RP, et al. Prefrontal cortex dysfunction and “jumping to conclusions”: bias or deficit? *J. Neuropsychol.* 2012;6:65–78
- Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F, Baldereschi M, Candelise L, Scarpini E, Scarlato G, Amaducci L. The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. *Aging (Milano).* 1994 Dec;6(6):464-73.
- Marseglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Wang R, Bäckman L, Xu W. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: A population-based cohort study. *Alzheimers Dement.* 2019 Jan;15(1):25-33. doi: 10.1016/j.jalz.2018.06.3060. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30114414.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). 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 : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269.
- Modrego, P. J. and Ferrandez, J. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 61, 1290–1293
- Mondadori CRA, et al. Better Memory and Neural Efficiency in Young Apolipoprotein E ϵ 4 Carriers. *Cereb Cortex*. 2007;17:1934–1947.
- N. Mustafa, T.S. Ahearn, G.D. Waiter, A.D. Murray, L.J. Whalley, R.T. Staff. Brain structural complexity and life course cognitive change. *Neuroimage*, 61 (3) (2012), pp. 694-701
- Nestor PJ, Fryer TD, Hodges JR. Declarative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage*. 2006 Apr 15;30(3):1010-20.
- Ong K, Villemagne VL, Bahar-Fuchs A, Lamb F, Chetelat G, Raniga P, et al. (18)F-florbetaben Abeta imaging in mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(1):4
- Oveisgharan S, Buchman AS, Yu L, Farfel J, Hachinski V, Gaiteri C, De Jager PL, Schneider JA, Bennett DA. APOE ϵ 2 ϵ 4 genotype, incident AD and MCI, cognitive decline, and AD pathology in older adults. *Neurology*. 2018 Jun 12;90(24):e2127-e2134
- Palmer K, Berger AK, Monastero R, et al. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;68(19):1596–602.
- Peer, M., Salomon, R., Goldberg, I., Blanke, O., & Arzy, S. (2015). Brain system for mental orientation in space, time, and person. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(35), 11072–11077

- Peters ME, Rosenberg PB, Steinberg M, et al. Neuropsychiatric symptoms as risk factors for progression from CIND to Dementia: The Cache County Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8.
- Petersen R., Editor . Oxford University Press; New York, NY: 2003. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*
- Petersen, RC, Lopez, O, Armstrong, MJ. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126–135.
- Piolino P, Coste C, Martinelli P, Mace AL, Quinette P, Guillery-Girard B, Belleville S. Reduced specificity of autobiographical memory and aging: do the executive and feature binding functions of working memory have a role? *Neuropsychologia*. 2010;48:429–440.
- Piolino P, Desgranges B, Belliard S, Matuszewski V, Lalevee C, De la Sayette V, Eustache F. *Autobiographical memory and auto-noetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases*. *Brain*. 2003;126:2203–2219.
- Piolino P, Desgranges B, Clarys D, Guillery-Girard B, Taconnat L, Isingrini M, Eustache F. *Autobiographical memory, auto-noetic consciousness, and self-perspective in aging*. *Psychol Aging*. 2006;21:510–525.
- Price BH, Gurvit H, Weintraub S, Geula C, Leimkuhler E, Mesulam M. Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1993 Sep;50(9):931-7.

- Rauchs G, Piolino P, Mézenge F, Landeau B, Lalevée C, Pélerin A, Viader F, De La Sayette V, Eustache F, Desgranges B. Autonoetic consciousness in Alzheimer's disease: Neuropsychological and PET findings using an episodic learning and recognition task. *Neurobiol Aging*. 2007;28:1410–1420.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*, 8, 271-276.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Richard E, Schmand B, Eikelenboom P, Yang SC, Ligthart SA, Moll van Charante EP, van Gool WA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Symptoms of apathy are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in non-depressed subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2-3):204-9. doi: 10.1159/000338239. Epub 2012 May 11. PMID: 22722671.
- Riedel W.J., Blokland A. (2015) Declarative Memory. In: Kantak K., Wettstein J. (eds) *Cognitive Enhancement. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 228. Springer, Cham.
- Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013 Nov;29(4):753-72. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.003. PMID: 24094295; PMCID: PMC3821397.
- Rusted JM, et al. APOE e4 polymorphism in young adults is associated with improved attention and indexed by distinct neural signatures. *Neuroimage*. 2013;65:364–373
- Ryan JJ, Glass LA, Bartels JM, Bergner CM, Paolo AM. Predicting neuropsychological test performance on the basis of temporal orientation. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2009 May;16(3):330-7. doi: 10.1080/13825580902741344. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19322703.

- Salmon DP 2000. Disorders of memory in Alzheimer's disease. In Handbook of neuropsychology, vol. 2: Memory and its disorders, 2nd ed. (ed. Cermak LS), pp. 155–195 Elsevier, Amsterdam
- Salmon DP, Bondi MW. Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annu Rev Psychol.* 2009;60:257–282
- Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines *Annu. Rev. Psychol.*, 63 (1) (2012), pp. 201-226
- Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, Michel B, Puel M, Volteau M, Touchon J, Verny M, Dubois B. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology.* 2007 Nov 6;69(19):1859-67
- Satler, C., Guimarães, L., & Tomaz, C. (2017). Planning ability impairments in probable Alzheimer's disease patients: Evidence from the Tower of London test. *Dementia & neuropsychologia*, 11(2), 137–144.
- Saunders N. L. J., Summers M. J. Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology.* 2011
- Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, Crain BJ, Hulette CM, Joo SH, et al. Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993
- Shi Y, Yamada K, Liddel SA, Smith ST, Zhao L, Luo W, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Nature.* 2017
- Soininen H, Mattila J, Koikkalainen J, van Gils M, Hviid Simonsen A, Waldemar G, et al. Software tool for improved prediction of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis.* 2012;10:149–152

- Song, Z., Insel, P. S., Buckley, S., Yohannes, S., Mezher, A., Simonson, A., Wilkins, S., Tosun, D., Mueller, S., Kramer, J. H., Miller, B. L., & Weiner, M. W. (2015). Brain amyloid- β burden is associated with disruption of intrinsic functional connectivity within the medial temporal lobe in cognitively normal elderly. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(7), 3240–3247.
- Sperling, RA, Johnson, KA, Doraiswamy, PM, Reiman, EM, Fleisher, AS, Sabbagh, MN, Sadowsky, CH, Carpenter, A., Davis, MD, Lu, M., Flitter, M., Joshi, AD , Clark, CM, Grundman, M., Mintun, MA, Skovronsky, DM, Pontecorvo, MJ e gruppo di studio AV45-A05 (2013). La deposizione di amiloide rilevata con florbetapir F 18 ((18) F-AV-45) è correlata a prestazioni di memoria episodica inferiori in individui anziani clinicamente normali. *Neurobiologia dell'invecchiamento* , 34 (3), 822-831
- Stephan, BC, Hunter, S, Harris, D, et al. The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2012; 17(11): 1056–1076
- Summers MJ, Saunders NL. Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2012 Jul;26(4):498-508.
- Y. Stern. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47 (10) (2009), pp. 2015-2028
- Sutin, AR, Stephan, Y., & Terracciano, A. (2018). Benessere psicologico e rischio di demenza. *Rivista internazionale di psichiatria geriatrica* , 33 (5), 743-747.
- Tan, Z. S., Spartano, N. L., Beiser, A. S., DeCarli, C., Auerbach, S. H., Vasan, R. S., & Seshadri, S. (2017). Physical Activity, Brain Volume, and Dementia Risk: The Framingham Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 72(6), 789–795.
- Tractenberg RE, Pietrzak RH. Intra-individual variability in Alzheimer's disease and cognitive aging: definitions, context, and effect sizes. *PLoS One*. 2011;6:e16973

- Vina J, Lloret A. Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis.* 2010.
- Wechsler, D. (1987). *WMS-R Wechsler Memory Scale - Revised Manual*. New York: The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich, Inc.
- Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Cedarbaum J, Green RC, Harvey D, Jack CR, Jagust W, Luthman J, Morris JC, Petersen RC, Saykin AJ, Shaw L, Shen L, Schwarz A, Toga AW, Trojanowski JQ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement.* 2015 Jun;11(6):e1-120. doi: 10.1016/j.jalz.2014.11.001. PMID: 26073027; PMCID: PMC5469297.
- Weissberger GH, Melrose RJ, Fanale CM, Veliz JV, Sultzer DL. Cortical Metabolic and Cognitive Correlates of Disorientation in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(2):707-719
- West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet.* 1994;344(8925):769-72.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004;256:240-6
- Wolk DA, Dickerson BC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Apolipoprotein E (APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional-executive network function in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jun 1;107(22):10256-61
- Yaffe K, Petersen RC, Lindquist K, Kramer J, Miller B

- Young J, Modat M, Cardoso MJ, Mendelson A, Cash D, Ourselin S. Neuroimaging della malattia di Alzheimer. Previsione probabilistica multimodale accurata della conversione alla malattia di Alzheimer in pazienti con lieve deterioramento cognitivo. *Neuroimmagine Clin.* 2013; 2 :735–745
- Yu P, Dean RA, Hall SD, Qi Y, Sethuraman G, Willis BA, et al. Enriching amnesic mild cognitive impairment populations for clinical trials: optimal combination of biomarkers to predict conversion to dementia. *J Alzheimers Dis.* 2012;32:373–385
- Zakzanis KK, Mraz R, Graham SJ. An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia.* 2005;43(13):1878-86. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.03.013. Epub 2005 Apr 22. PMID: 16168730.
- Zhang, D., Shen, D. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012). Multi-task multi-modal learning for the joint prediction of multiple regression variables and classification in Alzheimer's disease. *NeuroImage* , 59 (2), 895-907.
- Zokaei, N., Grogan, J., Fallon, SJ, Slavkova, E., Hadida, J., Manohar, S., Nobre, AC e Husain, M. (2020). Vantaggio della memoria a breve termine per brevi durate nei portatori di APOE ε4 umani. *Rapporti scientifici*, 10 (1), 9503.