



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E
NEUROSCIENZE
COGNITIVE**

**ASSOCIAZIONE TRA FATTORI BIOLOGICI E SINTOMI
NEUROPSICHIATRICI IN PAZIENTI CON MILD COGNITIVE
IMPAIRMENT**

Relatore:

Prof. PAOLO CAFFARRA

Controrelatore:

Dr. RICCARDO MANCA

Laureanda:

GIULIA ARENARE

ANNO ACCADEMICO 2020 - 2021

*A mia nonna,
per i fiori e la forza.*

Sommario

Riassunto.....	9
1. Introduzione.....	11
2. Il Mild cognitive impairment (MCI) e i fattori potenzialmente correlati: variabili biologiche e Sintomi Neuropsichiatrici (NPS)	13
2.1 Introduzione e storia del Mild Cognitive Impairment (MCI).....	13
2.1.2 Classificazione del Mild Cognitive Impairment e valutazione clinica.....	15
2.1.3 MCI e demenza dovuta ad Alzheimer.....	19
2.2. Introduzione ai fattori biologici del Mild Cognitive Impairment.....	19
2.2.1 I biomarcatori per la malattia di Alzheimer: A β , T-tau e P-tau.....	20
2.2.2. L'apolipoproteina E (ApoE).....	22
2.3 I Sintomi Neuropsichiatrici nella demenza	23
2.3.1 L'inventario neuropsichiatrico (NPI)	23
2.3.2 I Sintomi Neuropsichiatrici dell'NPI-Q in pazienti MCI.....	24
2.4 Possibili associazioni tra variabili biologiche e Sintomi Neuropsichiatrici	29
3. Materiali e metodi	31
3.1 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI).....	31
3.1.1 Il Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q),.....	33
3.4 Selezione del campione.....	35
3.3 Analisi statistiche	36
4. Risultati	38
4.1 Analisi descrittiva del campione: dati demografici, profilo cognitivo, sintomi neuropsichiatrici e fattori biologici.	38
4.1.1 I dati demografici	38
4.2.2. Punteggi al Test Mini-Mental State Examination (MMSE).....	41
4.2.3 Sintomi neuropsichiatrici	42
4.2.4 Fattori biologici.....	44
4.1 Regressione lineare	49
4.2 Regressione logistica.....	51
4.2.1 Deliri	51
4.2.2 Allucinazioni	52
4.2.3 Agitazione e aggressività.....	53
4.2.4 Depressione	55
4.2.5 Ansia	56
4.2.6 Euforia.....	57
4.2.7 Apatia	58
4.2.8 Disinibizione	59

4.2.9 Irritabilità.....	60
4.2.10 Comportamento motorio aberrante	61
4.2.11 Disturbi del sonno	62
4.2.12 Disturbi dell'appetito.....	63
4.3 Regressione di Cox	64
4.3.1 Deliri	65
4.3.2 Agitazione e aggressività.....	66
4.3.3 Ansia	67
4.3.4 Sintomi neuropsichiatrici e conversione in demenza	68
5. Discussione	70
5.2 Correlati della severità globale dei sintomi neuropsichiatrici	70
5.2 Correlati dei sintomi neuropsichiatrici	71
5.3 Predittori di conversione in demenza	74
5.4 Limiti dello studio	75
6. Conclusioni	77
Bibliografia	78

Indice figure

Figura 1: Algoritmo usato per classificare i sottotipi del Mild Cognitive Impairment (MCI) (Prinelli et al., 2020).....	16
Figura 2: Genere campione pazienti e campione controllo.....	38
Figura 3: Boxplot o scatole rappresentanti il range di variazione delle età, per genere, nel campione pazienti.....	39
Figura 4: Boxplot o scatole rappresentanti il range di variazione delle età nei campioni: controllo e pazienti.....	39
Figura 5: Boxplot o scatole rappresentanti il range di variazione della scolarità nei campioni: controllo e pazienti.....	40
Figura 6: : Punteggio al test Mini-Mental State Examination (MMSE) nei campioni: pazienti e controllo	41
Figura 7: Frequenze assolute sintomi neuropsichiatrici nei campioni: pazienti e controllo.	42
Figura 8: Boxplot o scatole rappresentanti il range di variazione del valore di β -amiloide totale nei campioni: controllo e pazienti	44
Figura 9: Boxplot o scatole rappresentanti il range di variazione del valore di p-tau nei campioni: controllo e pazienti.....	45
Figura 10: Boxplot o scatole rappresentanti il range di variazione del valore di t-tau nei campioni: controllo e pazienti.....	46
Figura 11: Barplot rappresentante la distribuzione dell'ApoE binaria ($\epsilon 4$ assente o presente)...	47
Figura 12: Prevalenza genere	49
Figura 13: Boxplot punteggio NPI totale per genere	50
Figura 14: Prevalenza conversione in demenza	64

Indice tabelle

Tabella 1: percentuali delle variabili cliniche e sociodemografiche nei campioni: pazienti e sani	48
Tabella 2: media e deviazione standard delle variabili cliniche e sociodemografiche nei campioni: pazienti e sani	48
Tabella 3: Risultati Regressione lineare per la predizione del punteggio NPI totale	49
Tabella 4: risultati regressione logistica per sintomo Deliri.....	51
Tabella 5: modello migliore per il sintomo Deliri.....	52
Tabella 6: risultati regressione logistica per sintomo Allucinazioni	52
Tabella 7: risultati regressione logistica per sintomo Agitazione e aggressività.....	53
Tabella 8: modello migliore per il sintomo Agitazione e aggressività.....	53
Tabella 9: risultati regressione logistica per sintomo Depressione	55
Tabella 10: modello migliore per sintomo Depressione	55
Tabella 11: risultati regressione logistica per sintomo Ansia.....	56
Tabella 12: modello migliore per sintomo Ansia.....	56
Tabella 13: risultati regressione logistica per sintomo Euforia	57
Tabella 14: modello migliore per sintomo Euforia	57
Tabella 15: risultati regressione logistica per sintomo Apatia	58
Tabella 16: modello migliore per sintomo Apatia.....	58
Tabella 17: risultati regressione logistica per sintomo Disinibizione	59
Tabella 18: modello migliore per sintomo Disinibizione.....	59
Tabella 19: risultati regressione logistica per sintomo Irritabilità.....	60
Tabella 20: modello migliore per sintomo Irritabilità	60
Tabella 21: risultati regressione logistica per sintomo Comportamento motorio aberrante.....	61
Tabella 22: modello migliore per sintomo Comportamento motorio aberrante.....	61
Tabella 23: risultati regressione logistica per sintomo Disturbi del sonno	62
Tabella 24: modello migliore per sintomo Disturbi del sonno.....	62
Tabella 25: risultati regressione logistica per sintomo Disturbi dell'appetito	63
Tabella 26: modello migliore per sintomo Disturbi dell'appetito.....	63
Tabella 27: risultati regressione di Cox con sintomo Deliri.....	65
Tabella 28: Tabella 27: risultati regressione di Cox con sintomo Agitazione e aggressività.....	66
Tabella 29: Tabella 27: risultati regressione di Cox con sintomo Ansia.....	67
Tabella 30: risultati regressione di Cox con assenza/presenza dei sintomi Deliri, Agitazione e aggressività e Ansia.....	68

Tabella 31: risultati regressione di Cox con punteggi NPI totali residui dei sintomi Deliri, Agitazione e aggressività e Ansia	69
Tabella 32: risultati regressioni logistiche dei 12 sintomi neuropsichiatrici	71

Riassunto.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di indagare la relazione tra i fattori biologici della demenza dovuta ad Alzheimer e i sintomi neuropsichiatrici (NPS) che si verificano in soggetti con deterioramento cognitivo lieve (MCI).

L'MCI è caratterizzato da un livello di deterioramento cognitivo superiore al normale per l'età di un soggetto sano ma con funzioni di vita quotidiana migliori rispetto a quelle osservata in una persona demente. L'MCI rappresenta uno stato di transizione tra il normale invecchiamento e i disturbi della demenza, in particolare verso la demenza dovuta ad Alzheimer (AD).

La qualità della vita di questi pazienti e dei loro caregiver può essere peggiorata dai sintomi neuropsichiatrici. Inoltre, i NPS possono aumentare il rischio di conversione in demenza.

In questo studio, sono stati utilizzati i dati dell'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, includendo soggetti con decadimento cognitivo lieve (N = 506) e individui sani (N = 188). I livelli nel liquido cerebrospinale (CSF) di A β , t-tau, p-tau e il fattore genetico ApoE4 sono stati associati ai sintomi neuropsichiatrici (misurati con l'inventario neuropsichiatrico Q) utilizzando la regressione lineare e analisi di regressione logistica. Inoltre, è stato studiato l'effetto del punteggio al Mini-Mental State Examination e i dati sociodemografici.

Il punteggio NPI totale risulta maggiore nel genere maschile. Nessun risultato è stato significativo per l'associazione tra A β e NPS. Tuttavia, un maggior livello di t-tau e un minor livello di p-tau risultano associati alla presenza di Deliri e un maggior livello di p-tau alla presenza di Ansia. Inoltre, l'ApoE4 è risultato associato alla presenza del sintomo Agitazione e aggressività.

Infine, è stata utilizzata la regressione di Cox per determinare l'effetto delle interazioni significative di NPS e fattori biologici sulla conversione in demenza: la presenza di Agitazione e Aggressività e Deliri aumenta il rischio di conversione in demenza.

Anche se sono necessari ulteriori studi, soprattutto per il numero limitato di soggetti che presentano NPS come i Deliri, sapere che l'ApoE4 aumenta il rischio di presenza di Agitazione e Aggressività e che Agitazione e aggressività aumentano il rischio di

conversione in demenza risulta fondamentale per poter curare adeguatamente i pazienti e attivare piani mirati per la prevenzione.

1. Introduzione.

Questo elaborato pone come obiettivo la ricerca e l'analisi della possibile associazione tra fattori biologici e sintomi neuropsichiatrici (NPS) in pazienti con Mild Cognitive Impairment (MCI).

Durante la mia esperienza di tirocinio presso l'Associazione Italiana Malattia di Alzheimer (AIMA) ho potuto partecipare a diversi gruppi di stimolazione cognitiva, un intervento riabilitativo per persone con demenza di grado lieve e moderato secondo il quale la mancanza di attività cognitiva accelererebbe il declino cognitivo (Spector et al., 2008). Tali attività mi hanno permesso di osservare i diversi comportamenti dei pazienti e delle persone che si prendono cura di loro e comprendere come, in una malattia di questo tipo, una buona qualità della vita sia fondamentale.

Tutto ciò mi ha aiutata nello sviluppo di questa tesi, partendo dal presupposto che un intervento precoce possa prevenire la demenza e il rischio di decadimento cognitivo.

I sintomi neuropsichiatrici sono quindi posti come focus principale in questa ricerca. Riuscire ad individuare una possibile associazione tra i fattori biologici dell'Alzheimer e i sintomi neuropsichiatrici sarebbe di grande impatto per la prevenzione in pazienti con Mild Cognitive Impairment. Conoscere questo dato, aiuterebbe a supportare la necessità di valutazioni individuali e protocolli di follow-up mirati.

Inoltre, data la necessità d'individuare fattori di rischio per la conversione in demenza, i sintomi neuropsichiatrici risultati correlati a determinati fattori biologici sono stati utilizzati per verificare se esista un maggior rischio di conversione in demenza legato alla loro presenza, come anche altri studi hanno già dimostrato (Edwin et al., 2021).

La tesi è articolata in sei capitoli: nel primo capitolo pone le basi per quelli che saranno i protagonisti dell'analisi, in particolare, un'introduzione al Mild Cognitive Impairment, la sua storia, la sua valutazione e il suo legame con la demenza dovuta ad Alzheimer. Vengono poi presentati i fattori biologici utilizzati: β -amiloide ($A\beta$), tau totale (T-tau), tau fosforilata (P-tau), e l'apolipoproteina E (apoE). Successivamente, s'illustrano nel

dettaglio i 12 sintomi neuropsichiatrici (NPS) e, infine, si presentano i più recenti risultati degli studi riguardanti le possibili associazioni tra NPS e fattori biologici.

Il secondo capitolo verte sugli aspetti metodologici, partendo da una panoramica dell'Iniziativa Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), dalla cui banca dati è stato preso il database oggetto dell'elaborato, si passa a un approfondimento sul questionario NPI-Q, i criteri di selezione del campione e infine, le tecniche utilizzate nelle analisi statistiche.

Nel quarto capitolo, vengono esposti i risultati delle analisi descrittive e quantitative, attraverso grafici e tabelle, sottolineando gli aspetti che mettono in relazione le variabili sociodemografiche ma soprattutto biologiche e i sintomi neuropsichiatrici.

Nel quinto capitolo, si riportano i commenti ai i risultati ottenuti dall'analisi dei dati, evidenziando gli aspetti più rilevanti per lo scopo dell'indagine, rispetto alla più recente letteratura.

Nel sesto ed ultimo capitolo, vengono riportati gli obiettivi raggiunti e le possibili ricerche future.

2. Il Mild cognitive impairment (MCI) e i fattori potenzialmente correlati: variabili biologiche e Sintomi Neuropsichiatrici (NPS)

2.1 Introduzione e storia del Mild Cognitive Impairment (MCI).

Nel mondo, ogni 3 secondi, viene diagnosticato un nuovo caso di demenza (Weiner et al., 2016), una sindrome clinica caratterizzata dal progressivo declino cognitivo che interferisce con le abilità d'indipendenza (Chertkow et al., 2013).

Il termine demenza, si identifica come un termine generale per un gruppo di sintomi caratteristici, quali la difficoltà di memoria, il linguaggio, la capacità di risoluzione dei problemi e altre capacità di pensiero che influenzano il normale svolgimento delle attività quotidiane. La demenza ha molte cause e, la malattia di Alzheimer, ne è la più comune ("2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures," 2020).

Nel 2015 sono stati registrati 9.9 milioni di casi mondiali e ci si aspetta che le casistiche raddoppino ogni 20 anni, quindi da 46.8 milioni a 131.5 milioni nel 2050, di cui, la maggior parte, nei paesi a basso e medio reddito (Anderson, 2019).

Il quadro clinico della demenza varia tra gli individui e può presentare perdita di memoria, deficit di comunicazione, agnosia (incapacità nel riconoscimento degli oggetti), aprassia (incapacità di eseguire compiti precedentemente appresi) e compromissione delle funzioni esecutive (ragionamento, giudizio e pianificazione). Nella più recente versione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali è stato introdotto il termine Disturbo Neurocognitivo, sostituendo così il precedente "demenza, delirio, disordini cognitivi, amnestici e altri" riportato nel DSM-IV. I più comuni tipi di demenza sono quattro: Alzheimer (*Alzheimer's disease* – AD), Demenza Vascolare o deterioramento cognitivo vascolare (VCI), Demenza ai corpi di Lewy (DLB) e Demenza Frontotemporale (FTD) (Duong et al., 2017).

Negli anni, la ricerca si è particolarmente concentrata su uno stadio considerato transizionale tra l'invecchiamento sano e la demenza, definito Mild Cognitive Impairment (MCI) o Deterioramento Cognitivo Lieve. L'MCI è caratterizzato da un declino cognitivo che compromette solo minimamente le normali funzioni della vita

quotidiana (Ronald C. Petersen et al., 2018), la sua prevalenza in adulti di età superiore ai 60 anni è tra il 15% e il 20% e rappresenta un alto rischio di sviluppare demenza. La maggior parte degli individui, infatti, la sviluppa entro 3-6 anni dalla diagnosi. (Troyer et al., 2008).

Il termine MCI, viene introdotto nel 1988 da Reisberg e colleghi (Reisberg et al., 1988) e, precedentemente, altri termini cercano di definire tale condizione. Per primo, nel 1962, il termine “Benign Senescent Forgetfulness” o “smemoratazza senile benigna” (KRAL, 1962), successivamente, il termine “Age-associated memory impairment” o “deficit di memoria associati all’età”(AAMI) (Crook et al., 1986) e “l’Aging-associated cognitive decline” o “declino cognitivo associato all’età” (Levy, 1994).

Nel 1982, Hughes.C.P et al. redigono un nuovo sistema di stadiazione per invecchiamento e demenza associati alla demenza di Alzheimer con il quale introducono il termine Clinical Dementia Rating (CDR). Il CDR identifica cinque stadi, tra cui: CDR 0 denominato “Sano”; CDR 0.5, "Demenza discutibile" e uno stadio CDR 1, denominato "Demenza lieve". Lo stadio CDR 0.5, quello che dovrebbe quindi identificare il Mild Cognitive Impairment, prevede: (1) dimenticanza lieve e costante; ricordo parziale degli eventi; (2) completo orientamento ; (3) compromissione dubbia o lieve, se presente, nelle funzionalità d’indipendenza a livello di lavoro, acquisti, affari e affari finanziari, volontariato e nei gruppi sociali (4) vita a casa, hobby, interessi intellettuali ben mantenuti o solo leggermente compromessi (5) pienamente in grado di prendersi cura di sé.

Sempre nel 1982, Reisberg et al. pubblicano la Global Deterioration Scale (GDS) la quale identifica invece sette fasi, dall’invecchiamento sano alla demenza grave associata alla demenza di Alzheimer: GDS 1, le persone “appaiono normali, non sono presentemente di deficit di memoria e un colloquio clinico non rileva prove di deficit di memoria”; GDS 2, i soggetti lamentano deficit di memoria ma “Non ci sono prove oggettive di deficit di memoria nel colloquio clinico e nessun deficit oggettivo nelle situazioni lavorative o sociali. L’individuo mostra adeguata preoccupazione per i sintomi”; GDS 3, che inizialmente era definita "declino cognitivo lieve", in questa fase “appaiono i primi evidenti deficit clinici. Ciononostante, prove oggettive di deficit di memoria si ottengono solo attraverso un colloquio intensivo condotto da un clinico

adeguatamente formato. Inoltre, il paziente può manifestare una ridotta capacità di ricordare nomi e riduzione delle prestazioni nelle attività sociali” (Reisberg et al., 2008).

Nel 1999 il gruppo della Mayo Clinic pubblica un lavoro su pazienti con MCI cercando di delinearne i criteri diagnostici: (1) disturbi di memoria, preferibilmente riferite da terzi; (2) deficit di memoria documentati in accordo con le appropriate valutazioni; (3) essenzialmente, normale performance dei domini cognitivi non riguardanti la memoria; (4) generalmente, attività della vita quotidiana preservate; (5) assenza di demenza (Ronald C. Petersen et al., 2009). Da qui, una vera e propria svolta che mette l’MCI al centro di molte ricerche, le quali, come vedremo nel corso dell’elaborato, risultano fondamentali per lo sviluppo di classificazioni e criteri sempre più specifici e, di conseguenza, tecniche di prevenzione maggiormente efficaci.

2.1.2 Classificazione del Mild Cognitive Impairment e valutazione clinica

Diversamente da quanto si affermava nei primi studi, dove la compromissione della memoria era un criterio diagnostico fondamentale per il Mild Cognitive Impairment, negli anni, si è riusciti a mettere in luce la sua importante eterogeneità che ha permesso di distinguerne i diversi sottotipi.

Il gruppo della Mayo Clinic fu il primo a suggerire una classificazione che rappresentasse l’incrocio fattoriale amnestico/non amnestico e singolo dominio/multi-dominio (*figura 1*) dove, per esempio, un individuo con deficit di memoria e uno o più deficit in altri domini cognitivi avrebbe una diagnosi di MCI dominio multiplo amnestico mentre un individuo con sola compromissione del funzionamento esecutivo avrebbe una diagnosi di MCI di tipo non-amnestico a dominio singolo (Anderson, 2019). In particolare, la classificazione si distingue in:

- MCI amnesico (aMCI): il paziente presenta un deficit isolato della memoria;
- MCI amnesico multi-dominio: le difficoltà di memoria sono accompagnate da deficit in almeno un’altra funzione cognitiva (es. linguaggio, funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali);
- MCI non amnesico a dominio singolo (naMCI): il declino cognitivo coinvolge un singolo ambito, diverso dalla memoria (es. un deficit isolato delle funzioni visuo-spaziali);

· MCI non amnesico multi-dominio: il declino coinvolge almeno due funzioni cognitive, ma con esclusione della memoria (Fornazzari, 2001).

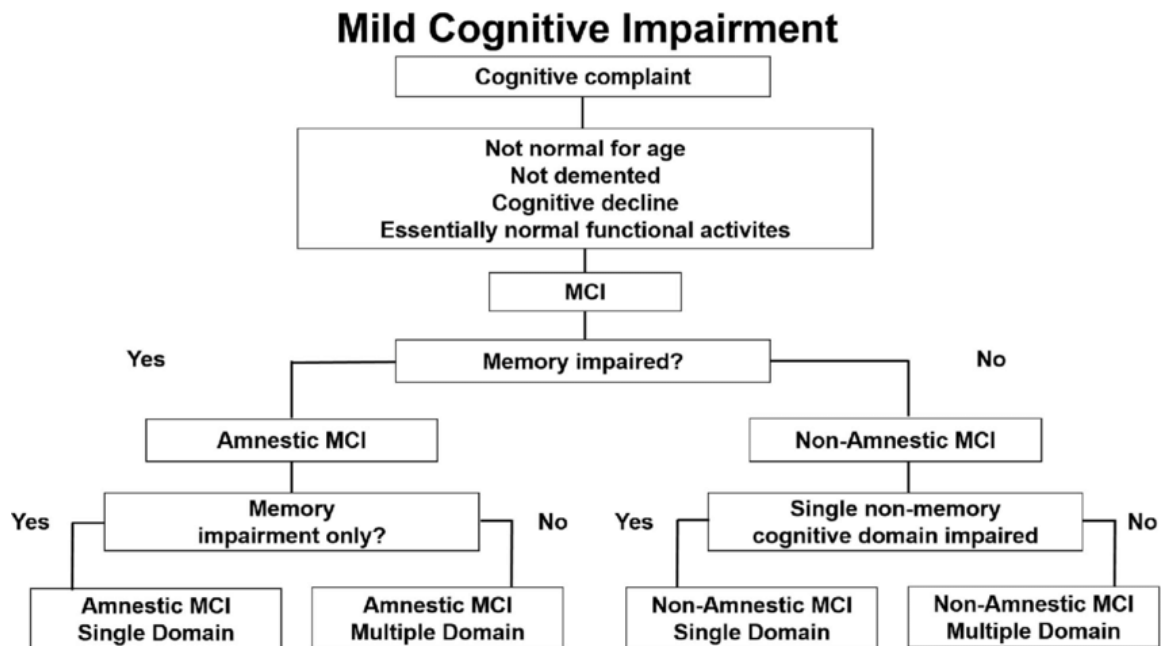


Figura 1: Algoritmo usato per classificare i sottotipi del Mild Cognitive Impairment (MCI) (Prinelli et al., 2020)

Si ipotizza che l'MCI Amnesico a dominio singolo o multiplo progredisca in AD. Al contrario, che l'MCI Non Amnesico possa progredire in demenze non AD, per esempio, in demenza frontotemporale, nella quale la persona sperimenta cambiamenti di comportamento, apatia, ridotta concentrazione, difficoltà d'intuizione e comportamenti inappropriati oppure in demenza ai corpi di Lewy, in cui prevalgono difficoltà di attenzione, concentrazione e difficoltà visuospatiali (Rosebud Roberts, 2013). Un altro tipo di patologia, la demenza vascolare o deterioramento cognitivo vascolare (VCI), è la seconda causa più comune di demenza. Essa, è stata definita come sindrome clinico-radiologica-patologica in cui il deterioramento cognitivo, compresa la demenza, così come le forme di disabilità lievi, possono essere attribuite alla malattia vascolare (Smith, 2017).

Nel 2011, G.M. McKhann e colleghi, delineano i criteri clinici fondamentali da utilizzare per tutte le cause di demenza.

La demenza viene diagnosticata quando ci sono sintomi cognitivi o comportamentali (neuropsichiatrici) che:

1. Interferiscono sulle abilità nelle funzioni lavorative e nelle attività abituali;
2. Rappresentano un declino rispetto ai precedenti livelli di funzionamento e rendimento;
3. Non possono essere spiegati da delirio o disturbo psichiatrico maggiore
4. Il deterioramento cognitivo viene rilevato e diagnosticato attraverso la combinazione di (1) anamnesi da parte del paziente e da un informatore terzo e (2) valutazione cognitiva obiettiva, o un esame dello stato mentale “al capezzale” o test neuropsicologici. I test neuropsicologici dovrebbero essere eseguiti quando l’anamnesi di routine e l’esame dello stato mentale “al capezzale” non possono fornire una diagnosi certa.
5. Il danno cognitivo o comportamentale coinvolge almeno due dei seguenti domini:
 - a) Ridotta capacità di acquisire o ricordare nuove informazioni – i sintomi includono: domande o conversazioni ripetitive, smarrimento di oggetti personali, dimenticanze di eventi o appuntamenti, perdersi in un luogo familiare;
 - b) Ragionamento alterato e gestione di compiti complessi, scarso giudizio – i sintomi includono: scarsa comprensione dei rischi per la sicurezza, incapacità di gestire finanze, scarsa capacità decisionale, incapacità di pianificare attività complesse o sequenziali.
 - c) Attività visuospatiali alterate – i sintomi includono: incapacità di riconoscere volti o oggetti comuni o di trovare oggetti direttamente visibili nonostante una buona vista, incapacità di utilizzare strumenti semplici o orientare gli indumenti al corpo.
 - d) Funzioni linguistiche compromesse (parlare, leggere, scrivere) – i sintomi includono: difficoltà a pensare a parole comuni mentre si parla, esitazioni, errori di pronuncia, ortografia e scrittura.
 - e) Cambiamenti nella personalità, nel comportamento o sulla condotta – i sintomi includono: fluttuazioni dell’umore insolite come agitazione, motivazione alterata, iniziativa, apatia, perdita d’impulso, ritiro sociale,

diminuzione dell'interesse per le attività precedenti, perdita di empatia, comportamenti ossessivi o compulsivi, comportamenti socialmente inaccettabili (Mckhann et al., 2011).

Fondamentali, nella fase di approccio diagnostico sono i test di screening. Nel 1996, viene sviluppato Il Montreal Cognitive Assessment (MoCa), uno strumento di valutazione cognitiva raccomandato per l'MCI, esso richiede circa 10 minuti per la somministrazione, un range tra 0 e 30 punti con un cut-off ≥ 26 , una sensibilità tra l'80% e il 100% e tra il 50% e il 76% di specificità nel rilevamento di MCI (Langa & Levine, 2014), le aree d'investigazione principali sono: memoria, abilità visuo-costruttive, funzioni esecutive, attenzione e concentrazione e memoria di lavoro, linguaggio e orientamento. Roalf.D.R et al. nel 2013, proposero uno studio in cui confrontarono il test MoCa con il Mini-Mental status Examination (MMSE), un test realizzato nel 1975, dove i punteggi tra 24 e 30 sono considerati all'interno dell'intervallo normale e che prevede compiti simili al MoCa ma meno complessi: elementi di orientamento, memoria, richiamo, attenzione, nominazione di oggetti, comprensione di comandi scritti e verbali, scrittura di una frase e copiatura di una figura. A questi, il Moca, oltre alla complessità aggiungerà anche un punto per coloro il cui livello di istruzione sia uguale o inferiore ai 12 anni (Trzepacz et al., 2015).

In una coorte di 321 pazienti con Alzheimer, 126 con MCI e 140 adulti sani, i risultati mostrarono il MoCa come test di screening migliore rispetto al MMSE, in particolare nel discernere le prime fasi del declino cognitivo. Inoltre, l'accuratezza diagnostica di entrambi i test migliorava quando combinati a una misura funzionale informatori-basata (Roalf et al., 2013). Tutt'ora, il MoCa viene suggerito come principale test per il monitoraggio dell'MCI, considerando il livello di istruzione della popolazione presa in esame e mirando a un tracciamento più accurato degli anziani a rischio di sviluppare demenza ad esordio precoce (Pinto et al., 2019).

2.1.3 MCI e demenza dovuta ad Alzheimer

Tipicamente, l'MCI amnestico si identifica come la fase prodromica alla demenza dovuta ad Alzheimer ma è importante sottolineare che anche altri fenotipi possono portare a questa demenza, per esempio l'afasia logopenica, l'atrofia corticale posteriore o una disfunzione del lobo frontale (Duara et al., 2013).

Ulteriori test come risonanza magnetica, tomografia a emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG-PET) o tomografia a emissione di positroni (PET) per l'imaging dell'amiloide insieme a un'analisi del liquido cerebrospinale, possono aiutare a descrivere l'eziologia sottostante le sindromi cliniche. Il neuroimaging e i biomarcatori sono una parte fondamentale sia per il rilevamento del processo neurodegenerativo, soprattutto utilizzandoli longitudinalmente, sia per la capacità di accertamento degli effetti dei trattamenti negli studi clinici (R C Petersen et al., 2010).

L'International Working Group (IWG), propose criteri di ricerca per l'AD prodromico e il National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) per l'MCI dovuto ad Alzheimer. Secondo i criteri IWG-1, l'AD prodromico è definito da anormale amiloide, tau o FDG-PET o dall'atrofia dell'ippocampo, mentre secondo i criteri IWG-2, l'AD prodromico è definito da anormale beta amiloide 1-42 e tau nel liquido cerebrospinale (CSF) o da una PET scan amiloide anormale. L'MCI dovuto all'AD, per il NIA-AA, invece viene diagnosticato con un'elevata probabilità in presenza di anormale amiloide e marker di danno neuronale e con probabilità intermedia, nel caso in cui venga misurato solo un marcatore di amiloide o lesione e che questo sia anormale (Bertens et al., 2019).

2.2. Introduzione ai fattori biologici del Mild Cognitive Impairment

I cambiamenti nei livelli di biomarcatori nei fluidi corporei e in specifiche regioni del cervello possono permettere l'individuazione di alterazioni cognitive prima della comparsa dell'MCI. La ricerca diagnostica dell'MCI rientra in due categorie: (1) ricerca trasversale che coinvolge lo screening dei marcatori che possono distinguere l'MCI dai controlli normali e (2) gli studi longitudinali che esaminano i pazienti con MCI per predire la conversione in demenza. Attraverso le tecniche di imaging, precedentemente citate, come risonanza magnetica funzionale (fMRI) e tomografia a emissione di positroni (PET)

si può monitorare la progressione della possibile malattia anche in assenza di evidenze di deterioramento cognitivo (Mak et al., 2017). Attraverso la risonanza magnetica volumetrica si può monitorare ippocampo e corteccia entorinale, le prime regioni colpite da atrofia in pazienti MCI e AD; con la risonanza magnetica pesata in T1 si può esaminare la distribuzione topografica dell'atrofia nella corteccia; con la risonanza magnetica pesata in T2 si può avere un'analisi quantitativa dell'atrofia e con la PET amiloide ottenere la rilevazione di depositi di amiloide nei pazienti con MCI e monitorarli (Rabinovici et al., 2019). Per una diagnosi accurata di deterioramento cognitivo, vengono utilizzati i biomarcatori dei fluidi corporei, classificati dal National Institute of Aging Alzheimer's Association (NIA-AA) attraverso uno schema binario noto come sistema A/T/N, dove la classe "A" corrisponde al marker A β , la classe "T" corrisponde al marker Tau e la classe "N" identifica la neurodegenerazione. Ogni categoria può essere valutata come positiva o negativa attraverso la misurazione dei biomarcatori nel plasma e nel liquido cerebrospinale, nonché attraverso analisi di imaging (Giau et al., 2019). Infine, anche la genetica gioca un ruolo importante nella ricerca diagnostica; la letteratura riporta infatti che l'allele ϵ 4 per il gene Apolipoproteina E (ApoE) sia un fattore di rischio genetico per l'Alzheimer, in quanto proteina plasmatica coinvolta nel trasporto del colesterolo che si lega alla proteina amiloide. Di seguito, si andranno ad illustrare con maggior dettaglio i diversi fattori biologici sopraelencati che poi verranno utilizzati nell'analisi quantitativa dell'elaborato.

2.2.1 I biomarcatori per la malattia di Alzheimer: A β , T-tau e P-tau

Un marcatore biologico, o biomarcatore, è definito come "una caratteristica che è oggettivamente misurata e valutata come indicatore di normali processi biologici, processi patogeni o risposte farmacologiche a un intervento terapeutico"(Giau et al., 2019).

La Beta amiloide (1-42), la proteina tau fosforilata (p-Tau) e la proteina tau totale (t-Tau) sono i biomarcatori rilevati nel liquido cerebrospinale (CSF) che permettono di distinguere pazienti con AD rispetto ai controlli (Olsson et al., 2016). Inoltre, questi biomarcatori potrebbero indicare l'incremento del rischio di una futura progressione

verso l'Alzheimer in pazienti con Mild Cognitive Impairment (MCI) (Hansson et al., 2019).

L'ipotesi dell'amiloide propone la β -amiloide ($A\beta$) come causa principale della demenza dovuta ad Alzheimer; il peptide $A\beta$ accumulato è infatti il principale componente delle placche senili e deriva dalla scissione proteolitica di una glicoproteina più grande chiamata proteina precursore dell'amiloide (APP). (G. Chen et al., 2017). All'esterno delle cellule nervose si osservano depositi di beta-amiloide ($A\beta$) sotto forma di cosiddette placche neuritiche; queste contengono prevalentemente i peptidi beta-amiloide 1-40 ($A\beta$ 1-40) e di beta-amiloide 1-42 ($A\beta$ 1-42).

La proteina tau fosforilata (p-tau) forma invece i grovigli neurofibrillari intracellulari tipici della demenza dovuta ad Alzheimer. La presenza di tau può essere rilevata *in vivo* tramite misurazione della concentrazione di t-tau e p-tau nel liquor cerebrospinale (CSF) oppure può essere visualizzata grazie a un esame PET con appositi radiotraccianti (Mattsson et al., 2018).

La forma di $A\beta$ a 42 aminoacidi ($A\beta$ 42) si trova quindi a basse concentrazioni nei pazienti con malattia di Alzheimer a causa della deposizione di amiloide corticale, diversamente dalla tau totale (T-tau) che viene rilevata ad alte concentrazioni a causa di perdita neuronale corticale e della tau fosforilata (P-tau), anch'essa ad alte concentrazioni, riflettendo la formazione di grovigli corticali (Nerg & Koivisto, 2012).

Il CFS delle persone che sviluppano la malattia presenta una significativa diminuzione della concentrazione di $A\beta$ 1-42 già 5-10 anni prima dell'inizio dei cambiamenti cognitivi, mentre le concentrazioni di T-tau e p-Tau nel CSF aumentano quando i pazienti mostrano neurodegenerazione avanzata e deficit cognitivo. In un recente studio di Chen et al. (2019) $A\beta$ 42 e t-tau sono associati a prestazioni di memoria verbale episodica inferiori e declino cognitivo nel corso del follow-up di 1,5 anni. Questi risultati preliminari potrebbero suggerire che alti livelli plasmatici di $A\beta$ 42 e t-tau nell'MCI amnestico siano associati a un successivo declino cognitivo (T. Bin Chen et al., 2019).

2.2.2. L'apolipoproteina E (ApoE)

L'apolipoproteina E (apoE) è uno dei fattori genetici più comuni associati all'Alzheimer e all'incremento del rischio del suo sviluppo (Cho et al., 2020). Il gene apoE umano, lungo 3.6 kb, si trova sul braccio lungo del cromosoma 19 e consiste in quattro esoni (Karl H. Weisgraber, 1994). Nel 1975, una sequenza di cDNA direttamente testata rivela che esistono tre isoforme del gene dell'apoE: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, e $\epsilon 4$; alcune persone presentano un solo sottotipo principale, mentre altri possono avere due sottotipi, ci sono quindi sei diversi fenotipi nella popolazione: tre fenotipi omozigoti ($\epsilon 4/4$, $\epsilon 3/3$, e $\epsilon 2/2$) e tre fenotipi eterozigoti ($\epsilon 4/3$, $\epsilon 3/2$ e $\epsilon 4/2$) (Yuemiao Y. and Zhao W, 2018). Diversi studi riportano una maggior prevalenza dell'allele $\epsilon 4$ in pazienti con Mild Cognitive Impairment rispetto alla popolazione generale (Van Der Flier et al., 2008). L'apoE viene scoperta nel 1973 nelle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) da Shore B. & Shore V. (Shore, 1974), è una proteina legante di 34kDa la cui funzione è il trasporto di trigliceridi e colesterolo in più tessuti, è associata alla longevità umana ed è l'unico gene età correlato coinvolto nel metabolismo delle lipoproteine confermato nell'uomo (Bao et al., 2014)(Tindale et al., 2017). Il suo ruolo fondamentale nel metabolismo delle lipoproteine nel cervello e nella periferia, la sua regolazione d'espressione e i suoi tipi di espressione hanno un'importante connessione con: Alzheimer (AD), Parkinson (PD), Sclerosi Multipla (SM) e Demenza Vascolare (VD) (Yuemiao Y. and Zhao W, 2018).

2.3 I Sintomi Neuropsichiatrici nella demenza

I sintomi comportamentali e psicologici della demenza “behavioral and psychological symptoms of dementia” (BPSD) o sintomi neuropsichiatrici “neuropsychiatric symptoms” (NPS) vengono definiti dall’associazione internazionale psicogeriatrica come “sintomi della percezione disturbata, dei contenuti dei pensieri, dell’umore e del comportamento che si verificano frequentemente nei pazienti con demenza”. I sintomi neuropsichiatrici includono principalmente: apatia, depressione, ansia, psicosi, agitazione, aggressività, disturbi del sonno e altre problematiche comportamentali come vagabondaggio, comportamenti sessualmente inappropriati, disturbi dell’appetito e rifiuto delle cure (Bessey & Walaszek, 2019). Questi sintomi influiscono negativamente sulla quotidianità del paziente tanto che, spesso, i caregivers li percepiscono con maggior gravosità rispetto ai sintomi cognitivi (Germain, 2009). La presenza di NPS in pazienti MCI viene associata ad un’accelerazione del declino cognitivo (Mallo et al., 2019) e diverse evidenze suggeriscono che la loro individuazione possa incrementare la diagnosi precoce di declino cognitivo; di conseguenza, l’identificazione di questi sintomi e dei loro fattori di rischio risulta essenziale per il ruolo della prevenzione (Wiels et al., 2021).

2.3.1 L’inventario neuropsichiatrico (NPI)

Nel 1994, viene sviluppato l’inventario neuropsichiatrico (NPI), uno strumento che consiste in un’intervista rivolta al caregiver per l’identificazione dei sintomi neuropsichiatrici (NPS) nei pazienti con demenza. Dalla prima versione sono stati apportati diversi aggiornamenti: l’aumento del numero di domande, l’aggiunta di sotto-domande per rilevare frequenza, gravità e durata di ciascun sintomo e l’inclusione della valutazione del clinico in aggiunta alla valutazione del caregiver (Wolinsky et al., 2018). Originariamente, l’NPI prevedeva dieci item tra cui: allucinazioni, deliri, depressione, ansia, disinibizione, agitazione, euforia, apatia, irritabilità e comportamento motorio anomalo; successivamente, nella versione a dodici item vengono aggiunti i disturbi del sonno e dell’appetito (J. L. Cummings, 1997). Il ruolo di fondamentale importanza rivestito dai caregiver porta alla creazione di una scala volta alla valutazione del loro disagio, la versione *NPI-12 with caregiver distress*: per ogni item, il caregiver deve riportare un punteggio equivalente allo stress dovuto a quel determinato sintomo, quando

presente (J. Cummings, 2020). L’NPI richiede circa 15 minuti di tempo per la compilazione e, in confronto al Mini-Mental State Examination (MMSE), risulta di difficile utilizzo nella pratica clinica generale. Per questo, viene sviluppato il *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q)*, una versione breve, compilabile in circa cinque minuti e autosomministrabile; in questo elaborato si utilizzeranno dati dal progetto Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) che prevede l’utilizzo del’ NPI-Q come strumento di valutazione neuropsichiatrica (Weiner et al., 2017).

Il progetto ADNI e l’NPI-Q verranno presentati nel dettaglio nel capitolo *Materiali e metodi*.

2.3.2 I Sintomi Neuropsichiatrici dell’NPI-Q in pazienti MCI

- Sintomi psicotici: Deliri e Allucinazioni

I sintomi psicotici includono allucinazioni visive, uditive e deliri. La prevalenza nei soggetti MCI è tra il 3-14%, è associata con il rischio 8-11 volte maggiore di conversione in demenza e sono tra i più comuni nella demenza dovuta ad Alzheimer, Lewy body e Parkinson (Gallagher et al., 2017). Questi sintomi, di per sé, non richiedono necessariamente un trattamento ma in caso di forte disagio e pericolo si può giustificare un intervento. Le allucinazioni visive possono essere di carattere benigno e quindi innocue oppure più preoccupanti, per esempio allucinazioni riguardanti ladri, spie o soggetti di eventi traumatici. Le allucinazioni uditive sono meno comuni ma anch’esse possono variare da musica piacevole a conversazioni ostili. I deliri nella demenza sono spesso “paramnestici” o correlati alla perdita di memoria; i pazienti possono smarrire oggetti e accusare gli altri di averli derubati. I sintomi più comuni nella demenza sono infatti: deliri di furto, d’infedeltà e anche deliri d’identificazione errata, come nella sindrome di Capgras dove un paziente può credere che i propri familiari siano stati sostituiti con estranei (Radue et al., 2019).

- Agitazione e aggressività

La prevalenza di agitazione nei soggetti MCI è definita all'interno di un range molto ampio, va infatti dal 4% al 35%, inoltre, questo sintomo è considerato un fattore di rischio per la progressione da Mild Cognitive Impairment a AD. L'agitazione è collegata con cambiamenti nel funzionamento della corteccia frontale, dell'amigdala, della corteccia cingolata anteriore e può essere interpretata come un deficit nelle abilità di valutazione delle minacce e nella regolazione dell'affetto e della paura (Gallagher et al., 2017).

- Depressione

La depressione ha una prevalenza del 40%-50% negli individui con MCI ed è associata all'ipercortisolemia e volume dell'ippocampo ridotto. Grazie alle tecniche di neuroimmagine, è stato rilevato un significativo numero di adulti con depressione e MCI che presentano un incrementato deposito di beta-amiloide, un fattore biologico dell'Alzheimer. Per distinguerla dall'apatia dobbiamo fare riferimento al senso di inutilità, disperazione e senso di colpa, i quali, solitamente, sono presenti esclusivamente nella depressione (Radue et al., 2019).

- Ansia

In soggetti con MCI l'ansia ha un tasso di prevalenza di circa il 26.3% ed è uno dei sintomi maggiormente significativi per il rischio di conversione in demenza. Essa è associata a deficit della cognizione globale ma anche a deficit nella memoria verbale ed episodica e nelle funzioni esecutive (Beaudreau & OHara, 2008). I sintomi dell'ansia tendono a diventare più gravi in concomitanza con il declino cognitivo e quindi, la probabilità che i pazienti MCI provino ansia a causa della consapevolezza della patologia e della paura di un ulteriore declino. Questa ipotesi potrebbe causare un rapporto circolare tra MCI e ansia e rendere difficile chiarire quale sia la causa e quale l'effetto (Martin & Velayudhan, 2020).

- Euforia

L'euforia ha una prevalenza molto bassa (0-1.3%) in pazienti MCI e non riporta una differenza significativa con la popolazione sana (Martin & Velayudhan, 2020).

- Apatia.

L'apatia è la forma più comune tra i NPS e può presentarsi in ogni forma di demenza, in particolare, negli individui con MCI è presente tra il 30% e il 40%. Tipicamente, si presenta dopo la rottura dei circuiti che collegano le subregioni della corteccia prefrontale alle strutture sottocorticali come i gangli della base che si occupano dei processi di ricompensa e di pianificazione (Gallagher et al., 2017). L'apatia viene descritta come una significativa diminuzione della motivazione e dell'interesse, i pazienti possono portare a termine azioni obiettivo-mirate e a volte, possono accontentarsi di sedersi e non fare molto altro con il loro tempo. Inoltre, possono presentarsi meno emotivi o affettuosi e meno interessati alle attività altrui. Per distinguerla dalla depressione dobbiamo fare riferimento al senso di inutilità, disperazione e senso di colpa, i quali, solitamente, non sono presenti nell'apatia (Radue et al., 2019).

- Disinibizione

La disinibizione ha una percentuale di prevalenza abbastanza bassa, va infatti dall'1.9 al 2.6% (Martin & Velayudhan, 2020). Essa è collegata alla degradazione dei circuiti fronto-subcorticali deputati alla valutazione del rischio e del giudizio sociale (Gallagher et al., 2017). Per i caregivers risulta uno dei sintomi maggiormente stressanti e pericolosi in quanto può manifestarsi con comportamenti verbali inadeguati fino, in forma più grave, alla violenza fisica (Radue et al., 2019).

- Irritabilità

Le definizioni di irritabilità sono diverse (Barata et al., 2016), in particolare, nell'NPI-Q viene chiesto al caregiver: "Il paziente è impaziente e irritabile? lui/lei ha difficoltà a far fronte ai ritardi o nell'attendere attività pianificate?". In campioni clinici, raggiunge il 44.7% di prevalenza ed è associata ad accelerazione del deterioramento cognitivo in pazienti MCI (Martin & Velayudhan, 2020). Il rischio di conversione è simile a quello dell'apatia (Somme et al., 2013).

- Comportamento motorio aberrante

Il comportamento motorio aberrante, insieme a euforia, disinibizione e disturbi dell'appetito è uno dei sintomi meno comuni nei pazienti MCI (3.7-5.3%) le informazioni che troviamo riguardo ad esso sono poche, in quanto la piccola percentuale non garantisce risultati sufficientemente affidabili (Martin & Velayudhan, 2020).

- Disturbi del sonno

I disturbi del sonno hanno un'alta comorbidità con ansia e depressione e possono arrivare a una prevalenza del 48% in popolazione clinica (Martin & Velayudhan, 2020) in quanto la frammentazione del sonno diventa molto comune durante la malattia. Il risveglio notturno può causare vagabondaggio e l'inversione "giorno-notte" può portare a problemi significativi sia per i caregivers, in caso il paziente si trovi presso la sua abitazione, sia per il personale addetto in caso si trovi presso una struttura specializzata (Radue et al., 2019).

- Disturbi dell'appetito

I disturbi dell'alimentazione sono comuni nelle demenze, nei pazienti MCI vanno dal 5.3% al 7.4% (Martin & Velayudhan, 2020) e, in forma grave, possono essere causa di un aumento della mortalità. I pazienti con demenza hanno maggior probabilità di sviluppare deficit olfattivi e quindi essere meno attratti da alimenti dal profumo gradevole, inoltre, con il progredire della malattia si perdono gradualmente le capacità di cucinare e di riuscire a variare la dieta. Per i caregivers diventa difficile riuscire a seguire il paziente in modo consono, in quanto, essi possono dimenticare di avere già mangiato o bevuto oppure credere di aver consumato cibo e liquidi a sufficienza quando invece non è stato fatto. I diversi rischi di questo sintomo prevedono: disidratazione, soffocamento, consumo di oggetti non alimentari e digiuno (Radue et al., 2019).

2.4 Possibili associazioni tra variabili biologiche e Sintomi Neuropsichiatrici

Data la fondamentale importanza della rilevazione delle variabili biologiche e dei Sintomi Neuropsichiatrici nella malattia di Alzheimer sono diversi gli studi che vi hanno cercato e vi cercano tutt'ora un'associazione significativa. Il suddetto elaborato pone come basi i più recenti lavori di ricerca in questo campo che vengono di seguito riportati.

Studi trasversali hanno dimostrato come alcuni NPS, in pazienti AD, in particolare sintomi depressivi e ansiosi, siano associati ad A β più elevati. Studi longitudinali hanno suggerito invece che una maggiore presenza di NPS sia associata a un aumento dell'A β e al declino cognitivo nei soggetti cognitivamente integri nel tempo. Tuttavia, la maggior parte degli studi non ha mostrato alcuna associazione tra NPS e, in modo trasversale o longitudinale, p-tau (Ng et al., 2021).

In pazienti AD, livelli inferiori di A β 42 associati a livelli più elevati di t- e p-tau nel liquido cerebrospinale sono stati rilevati insieme al sintomo neuropsichiatrico ansia. Mentre, livelli inferiori di A β 42 e volume ippocampale inferiore, ma non t- o p-tau nel liquido cerebrospinale, sono stati associati alla presenza di apatia (Banning et al., 2020).

Diversi studi dimostrano che la prevalenza di NPS aumenta in relazione alla progressione del declino cognitivo e quindi alla limitazione dell'autonomia nella vita quotidiana (Chiotis et al., 2016). Tuttavia, In uno studio di Scarimazza et al. (2019) volto all'investigazione dell'incidenza di NPS e alla loro possibile relazione con i biomarcatori, in pazienti MCI con biomarcatori dell'AD e pazienti AD, i risultati mostrano un dato parzialmente in contrasto con le precedenti scoperte: i sintomi neuropsichiatrici depressione, ansia, irritabilità disturbi del sonno e dell'appetito hanno punteggi più alti in pazienti MCI rispetto a quelli con AD (Scaricamazza et al., 2019).

Nei soggetti MCI che presentano i biomarcatori dell'AD viene documentata la compromissione del sonno (Liguori et al., 2016) e una conseguente presenza di allucinazioni (Terzaghi et al., 2007).

Altri studi suggeriscono che la neurodegenerazione della corteccia frontale guidata dalla tau possa essere un fattore di rischio per la psicosi nel genere femminile (J Koppel, C Acker, 2014).

La revisione sistematica di Showraki et al. (2019) ha rivelato che agitazione/aggressività sia l'NPS più correlato ai biomarcatori del CSF dell'AD (A.Showraki, 2019).

È stata inoltre osservata un'interazione significativa tra il genotipo ApoE4 e i sintomi neuropsichiatrici depressione e apatia per la previsione del rischio di conversione in demenza in pazienti MCI (Pink et al., 2015).

In conclusione, crescono gli studi che pongono come obiettivo la ricerca di associazione tra variabili biologiche e Sintomi Neuropsichiatrici ma, per il momento, diverse variabili, tra cui l'eterogeneità con cui vengono selezionate le popolazioni nei diversi lavori non ne permette una definizione univoca (Banning et al., 2019).

Nel prossimo capitolo verranno presentati i materiali e i metodi utilizzati in questo elaborato.

3. Materiali e metodi

3.1 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)

Il presente elaborato ha usufruito dei dati ottenuti dalla banca dati dell'iniziativa dall'Alzheimer's Disease Neuroimaging (ADNI) (adni.loni.usc.edu)¹. L'ADNI nasce nel 2003 come ente pubblico-privato guidato dal ricercatore Micheal W. Weiner, MD., ed è composta da università e centri medici degli Stati Uniti e del Canada.

L'iniziativa ADNI mira allo sviluppo di tecniche d'immagine standardizzate e procedure di rilevazione di biomarcatori in soggetti normali, soggetti con MCI, e soggetti con AD lieve, così da poter misurare la progressione del deterioramento cognitivo lieve (MCI) e dell'Alzheimer (AD).

Il maggiore degli obiettivi dell'ADNI è quindi quello di sviluppare metodi che portino a standard uniformi per l'acquisizione di risonanza magnetica longitudinale, multi-sito e dati PET su pazienti con AD, MCI e controlli su anziani, così da creare un archivio di dati accessibile che descriva al meglio i cambiamenti longitudinali della struttura del cervello e del suo metabolismo. In parallelo, si acquisiscono dati cognitivi e biochimici, per sviluppare metodi che massimizzano il potere di determinare gli effetti del trattamento negli studi clinici, per testare ipotesi basate su dati clinici e biomarcatori. (R C Petersen et al., 2010). In particolare, l'ADNI, comprende otto nuclei, tra cui: clinica, risonanza magnetica, PET, biomarcatori, neuropatologia, genetica, biostatistica e informatica.

Nel 2011, l'ADNI è stato identificato dal governo degli Stati Uniti come un fattore chiave nel raggiungimento degli obiettivi di accelerazione dello sviluppo di trattamenti che prevengono, arrestano o invertono il corso dell'AD e nel miglioramento della diagnosi precoce nel Piano nazionale per affrontare la malattia di Alzheimer sviluppato in risposta al National Alzheimer's Project Act (Weiner et al., 2016), un progetto, firmato nel 2011 dal Presidente degli Stati Uniti Barack Obama volto a stabilire un piano nazionale per superare la malattia di Alzheimer (*National Alzheimer's Project Act (NAPA)*). *For More Information about NAPA*, Visit the *NAPA Website At: <http://aspe.hhs.gov/national-alzheimers-project-act>, .).*

¹ <http://adni.loni.usc.edu/data-samples/access-data/>

Lo studio quinquennale ADNI-1 ha come obiettivo primario lo sviluppo di biomarcatori come misure di esito per gli studi clinici; nel 2009 lo studio viene ampliato in ADNI-GO (Grand Opportunities) con l'obiettivo di esaminare biomarcatori nelle prime fasi della malattia. Lo studio ADNI-2 invece ha inizio nel 2011 e dura 5 anni, il suo obiettivo è quello di sviluppare biomarcatori come predittori del declino cognitivo e come misure di esito. Infine, lo studio ADNI-3, iniziato nel 2016, ha come obiettivo lo studio dell'uso della tau PET, scansioni cerebrali che rilevano grovigli di proteine tau, indicatore chiave della malattia, e delle tecniche di imaging funzionale negli studi clinici (da <http://adni.loni.usc.edu/about/>).

L'ADNI presenta comunque delle limitazioni: la popolazione presa in considerazione è una popolazione amnestica e non una popolazione reale selezionata epidemiologicamente. Inoltre, tale popolazione vede esclusi i soggetti con insufficienza cardiaca, ictus corticali, abuso di sostanze, cancro e altre condizioni preesistenti, creando, in tal modo, una popolazione con comorbidità limitate. Una seconda limitazione è la fascia di età dei partecipanti, i quali si trovano tra i 55 e i 90 anni, un range che potrebbe risultare troppo anziano per rilevare le prime fasi della malattia. In ADNI-3, è stata introdotta una maggiore proporzione di soggetti cognitivamente sani, tuttavia, sono necessari studi longitudinali per comprendere con maggior efficacia la sequenza fisiopatologica degli eventi che si verificano nell'AD.

L'ADNI dimostra l'impatto positivo della condivisione di dati su larga scala senza embargo e ha ispirato molte altre iniziative volte a valutare ulteriori fattori di rischio dell'AD. La ricerca, utilizzando i dati ADNI ha pubblicato più di 600 studi in un decennio e ha notevolmente contribuito alla conoscenza della progressione della patologia e dei suoi fattori di rischio genetici (Weiner et al., 2016).

3.1.1 Il Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q),

In questo elaborato si utilizzeranno i punteggi dell' NPI-Q, in quanto strumento neuropsichiatrico standard adottato da ADNI (Weiner et al., 2017).

Come precedentemente illustrato, la forma originale dell'inventario neuropsichiatrico (NPI) è un'intervista rivolta al caregiver per l'identificazione dei Sintomi neuropsichiatrici (NPS).

L'NPI-Q, che si andrà ora a presentare nel dettaglio, ha lo stesso scopo dell'NPI ma ne rappresenta la versione breve, i sintomi che si indagano tramite esso e che si analizzeranno durante l'analisi statistica dell'elaborato sono: Deliri, Allucinazioni, Agitazione e aggressività, Depressione, Ansia, Euforia, Apatia, Disinibizione, Irritabilità, Comportamento motorio aberrante, Disturbi del sonno e Disturbi dell'appetito.

Il Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) è composto da: istruzioni per la compilazione, punteggi per la gravità dei sintomi e punteggi per la valutazione del disagio esperito dal caregiver.

Ciascuno dei dodici domini è preceduto da una domanda tratta dalle domande di screening del NPI, sebbene alcune siano state accorciate, prendendo come esempio il dominio Apatia, il caregiver leggerà: il/la paziente sembra meno interessato/a alle sue attività abituali o nelle attività e piani degli altri? I caregiver sono invitati a cerchiare "sì" o "no" come risposta, cerchiando "no" possono passare alla domanda successiva, altrimenti devono valutare la gravità del sintomo nelle ultime quattro settimane.

I sintomi neuropsichiatrici vengono valutati su una scala a 3 punti come nel NPI: 1-lieve; 2-moderato; 3-grave. La scoperta che la gravità dei sintomi sia più fortemente correlata con il disagio del caregiver rispetto a come il sintomo si manifesta e quindi più clinicamente significativo (Kaufers et al., 1998) e che gravità e frequenza siano altamente correlate nel NPI (J.L. Cummings, 1994) ha portato all'eliminazione della sezione "frequenza" nel NPI-Q.

Il punteggio totale della gravità è rappresentato dalla somma dei singoli punteggi di ciascun sintomo e varia da 0 a 36, il punteggio del disagio totale esperito dal caregiver, valutato per ogni dominio su una scala da 0 a 5, come quella dell'NPI-12, varia invece da 0 a 60 (J. L. Cummings et al., 2000).

Per lo studio presentato nell'elaborato è stata inserita una nuova variabile, il punteggio NPI totale (0-36) al netto del sintomo preso in considerazione, nel corso dell'elaborato tale variabile sarà chiamata NPI totale residuo.

3.4 Selezione del campione

Per il presente studio, sono stati utilizzati i dati di soggetti con deterioramento cognitivo lieve (MCI) che presentano informazioni su NPS, livelli liquorali dei biomarcatori A β , t-tau e p-tau, gene ApoE ed evoluzione del decadimento cognitivo.

Il liquido cerebrospinale è stato raccolto mediante puntura lombare, la procedura prevista da ADNI, nel dettaglio, viene descritta nel lavoro di M. Shaw et al (2009)² (Shaw et al., 2009). Per determinare il genotipo APOE viene invece raccolto il sangue dei soggetti.

La valutazione del funzionamento cognitivo è stata fatta attraverso il test Mini-Mental State Examination (MMSE) e la diagnosi di decadimento cognitivo lieve secondo i criteri di Petersen precedentemente illustrati (Jagust, 2008).

I dati dell'indagine includono 506 soggetti con Mild Cognitive Impairment, durante l'elaborato ci si riferirà a questa popolazione tramite la dicitura "campione pazienti". Al fine di descrivere i dati in maniera esaustiva, sottolineandone l'aspetto patologico, nello studio è stato introdotto un campione di soggetti sani che identificheremo come "campione controllo" composto da 188 soggetti.

² Shaw, L. M., Vanderstichele, H., Knapik-czajka, M., Clark, C. M., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Blennow, K., Soares, H., Simon, A., Lewczuk, P., Dean, R., Siemers, E., Potter, W., & Lee, V. M. (2009). *Cerebrospinal Fluid Biomarker Signature in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Subjects*. 403–413. <https://doi.org/10.1002/ana.21610>

3.3 Analisi statistiche

Tutte le analisi statistiche proposte nell'elaborato sono state svolte tramite il Software RStudio³. I grafici e le tabelle sono stati costruiti tramite RStudio e Microsoft Excel⁴.

Le analisi saranno divise principalmente in quattro parti, una prima di tipo descrittivo, condotta principalmente per specificare le differenze tra una popolazione sana ed una patologica e tre analisi di tipo quantitativo.

Verranno prese in esame tutte le variabili precedentemente illustrate, cercando, in particolare, un'associazione tra sintomi neuropsichiatrici e fattori biologici senza però escludere la possibile influenza delle variabili sociodemografiche.

Per la prima ipotesi, ponendo come variabile dipendente l'NPI totale (0-36) si è eseguita una regressione lineare cercando una relazione lineare tra NPI totale e le diverse variabili indipendenti ovvero le variabili sociodemografiche, punteggio MMSE e fattori biologici.

Per la seconda ipotesi, sono state effettuate diverse regressioni logistiche rispetto ad ogni singolo sintomo, in questo caso la variabile dipendente è stata presa in considerazione in termini binari (assente/presente). Tra le variabili indipendenti quali variabili sociodemografiche, punteggio MMSE e fattori biologici è stato inoltre inserito il punteggio NPI totale residuo precedentemente citato. Per ogni sintomo si è quindi posta la domanda preliminare “conoscendo NPI residuo, le variabili sociodemografiche, il punteggio MMSE e i fattori biologici, posso prevedere la probabilità di un soggetto di far parte della categoria sintomo assente (0) o sintomo presente (1)”?

In questa analisi, è possibile verificare quale modello sia il migliore, ovvero quale sia l'insieme di variabili che offre maggiori informazioni. Uno dei metodi per farlo è una selezione del modello (*model selection*), una funzione che fornisce una tabella in cui i modelli sono ordinati dal migliore al peggiore secondo l'Akaike Information Criterion (AIC) (Akaike, 1974) uno degli *information criteria* più utilizzati; si individuerà quindi la combinazione di variabili indipendenti, definite anche predittori, che si avvicina maggiormente al *Modello generatore dei dati* ovvero quel modello che descrive le relazioni tra la variabile dipendente e quelle indipendenti in popolazione. È importante

³ RStudio Team (2021). RStudio: Integrated Development Environment for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>

⁴ Microsoft® Excel® per Microsoft 365 MSO (Versione 2112 Build 16.0.14729.20254) a 64 bit

sottolineare che la selezione del modello non garantisce il modello migliore in assoluto ma il meno peggiore tra i modelli possibili. Si può inoltre verificare il *weight* di ogni modello che indica la probabilità che il modello in oggetto sia il migliore, rispetto ai dati e agli altri modelli con cui è confrontato.

La presenza di determinati fattori biologici, quali p-tau, t-tau e ApoE4, nei modelli di previsione dell'appartenenza al gruppo di soggetti che manifesta il sintomo neuropsichiatrico preso in considerazione, è di un'importanza non trascurabile. La possibilità di individuare un determinato fattore biologico associato alla probabilità di presentare uno di questi sintomi e di poter associare a sua volta questo sintomo al rischio di conversione in demenza è di fondamentale rilievo per la ricerca e per la prevenzione. Per questo, nell'ultima parte del capitolo dove si utilizzerà la *Regressione di Cox* verrà verificata una possibile interazione tra il sintomo e la conversione in demenza.

Il modello di Cox è un modello di regressione sviluppato per poter analizzare il peso di certe variabili sulla sopravvivenza. Questo tipo di analisi stima un rischio, in un certo tempo t , tramite un certo numero di fattori di rischio probabili, chiamati covariate. Nel presente elaborato, si stimerà il rischio di conversione in demenza utilizzando come covariate: la presenza del sintomo neuropsichiatrico, l'NPI totale residuo, le variabili sociodemografiche, il punteggio al test MMSE e i fattori biologici.

Le assunzioni del modello sono principalmente due: il "proportional hazards", ovvero che i coefficienti del modello non dipendano dal tempo e l'assunzione di linearità.

Per quest'analisi, sono stati scelti i Sintomi neuropsichiatrici risultati significativi nella Regressione logistica e quindi correlati a determinati fattori biologici: Deliri, Agitazione e Aggressività e Ansia.

Tutti i risultati, nel dettaglio, verranno forniti nel prossimo capitolo.

4. Risultati

I risultati vengono presentati secondo l'ordine delle analisi svolte: Analisi descrittiva del campione, Regressione lineare, Regressione logistica e Regressione di Cox.

4.1 Analisi descrittiva del campione: dati demografici, profilo cognitivo, sintomi neuropsichiatrici e fattori biologici.

4.1.1 I dati demografici

Genere

Nel campione pazienti (N = 506) si trovano 302 soggetti appartenenti al genere maschile (M) e 204 al genere femminile (F) (figura 2), invece, nel campione controllo (N = 188) 97 sono maschi e 91 femmine (figura 2).

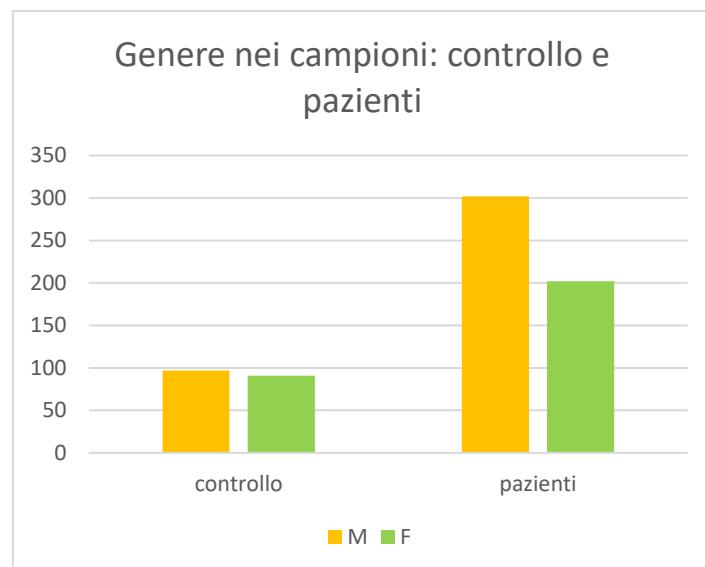


Figura 2: Genere campione pazienti e campione controllo

Utilizzando un test di chi-quadro (χ^2) si conclude che il genere di appartenenza non sia associato alla probabilità di appartenere al campione pazienti o a quello di controllo ($p > .05$).

Età

La variabile età risulta associata al genere: nei pazienti maschi l'età media è maggiore di circa tre anni. (figura 3)

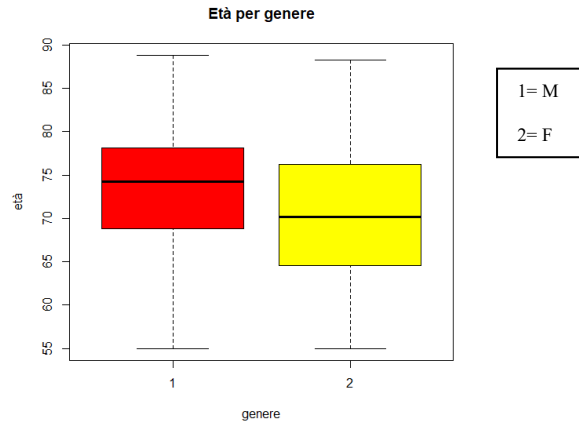


Figura 3: Boxplot o scatole rappresentanti il range di variazione delle età, per genere, nel campione pazienti

La letteratura riporta inoltre una prevalenza di MCI con l'incremento dell'età (Lu et al., 2021), nel campione pazienti si osserva una variazione da un minimo di 55 anni a un massimo di 88.8 anni; in media l'età dei pazienti è di 72.33 anni. ± 7.42 (DS)⁵. Nel campione controllo l'età minima è di 59.70 e quella massima è di 87.60, la media è uguale a 72.60 ± 5.83 (DS). Come la media, la mediana rappresentata graficamente tramite la linea più scura al centro della scatola, è simile nei due campioni.

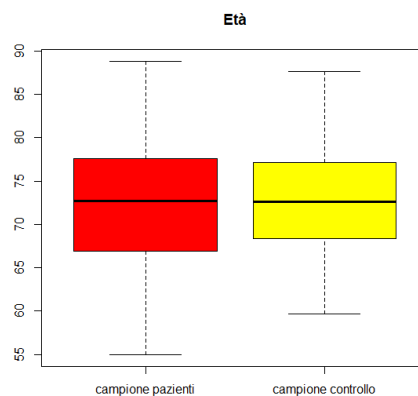


Figura 4: Boxplot o scatole rappresentanti il range di variazione delle età nei campioni: controllo e pazienti.

⁵ Deviazione Standard

Tramite un test t per campioni indipendenti non si rileva una differenza statisticamente significativa nei due campioni ($p > .05$)

Scolarità

La scolarità ha un andamento analogo all'età, la media nel campione pazienti è pari a 16.2 ± 2.77 e nel campione sani 16.41 ± 2.61 , due valori molto simili. In questo caso, si trovano degli outliers: valori al di fuori dei “baffi” della scatola presente nel grafico, ovvero, casi all'estremo di una coda della popolazione presa in considerazione. Nel campione pazienti si trova un solo soggetto al di sotto degli 8 anni, mentre nel campione sani sono 3 i soggetti sotto ai 12 anni. Questi dati suggeriscono che, nelle due popolazioni, la scolarità non sia significativamente differente; tramite un test t per campioni indipendenti non si è infatti rilevata una differenza statisticamente significativa ($p > .05$)

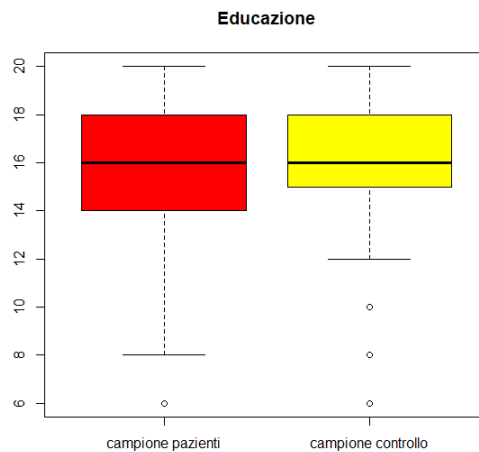


Figura 5: Boxplot o scatole rappresentanti il range di variazione della scolarità nei campioni: controllo e pazienti.

4.2.2. Punteggi al Test Mini-Mental State Examination (MMSE)

Il punteggio medio al test Mini-Mental State Examination (MMSE), il cui cut-off è 24, è uguale a 27.8 ± 1.77 (DS) nel campione pazienti, mentre è di 29.1 ± 1.08 (DS) per i controlli. Nel grafico (figura 6) si osservano degli outliers: nel campione pazienti sono i 2 soggetti che ottengono un punteggio <24 mentre nel campione di controllo sono i 13 soggetti con un punteggio <28 ; questa prima analisi grafica mostra come i punteggi al test MMSE siano effettivamente diversi nelle due popolazioni e che, come ci si aspetterebbe, nella popolazione di controllo non si verificano casi sotto il cut-off.

Con un test t per campioni indipendenti l'analisi grafica viene confermata, i punteggi ottenuti al test Mini-Mental State Examination sono significativamente differenti nei due gruppi ($p < .05$).

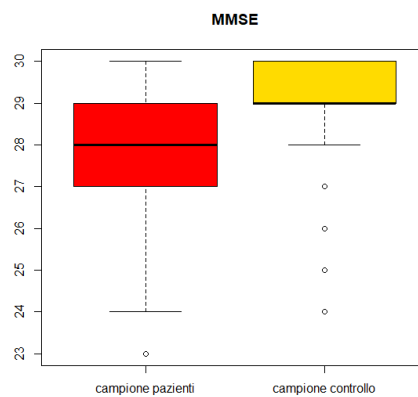


Figura 6: punteggio al test Mini-Mental State Examination (MMSE) nei campioni: pazienti e controllo

4.2.3 Sintomi neuropsichiatrici

Nel campione pazienti (n=506), l'irritabilità è il sintomo NPI-Q più comune (27%), seguito da depressione (25%), disturbi del sonno (19%), agitazione (17%), ansia (15%), apatia (15%), disinibizione (10%) e disturbi dell'appetito (9%); in minor percentuale troviamo il disturbo motorio (4%), l'euforia (3%) e infine, deliri e allucinazioni (1%). Nel campione controllo (n=188), il sintomo prevalente è ancora l'irritabilità (11%) seguita dai disturbi del sonno (9%), depressione (7%), agitazione (5%) e ansia (4%). Anche in questa popolazione, disturbi d'appetito, disinibizione e apatia compongono una percentuale trascurabile (1-2%) mentre deliri, allucinazioni, euforia e disturbi motori non si manifestano in nessun soggetto (tab.7). L'andamento dei dati risulta comparabile a quello descritto dalla letteratura precedentemente illustrata.

Un soggetto nel campione pazienti presenta valori mancanti nei sintomi Ansia, Euforia, Irritabilità, Disturbo motorio mentre un altro soggetto nel Disturbo del sonno.

Nell'analisi quantitativa i dati mancanti verranno eliminati, per questi particolari casi i soggetti totali saranno quindi 505.

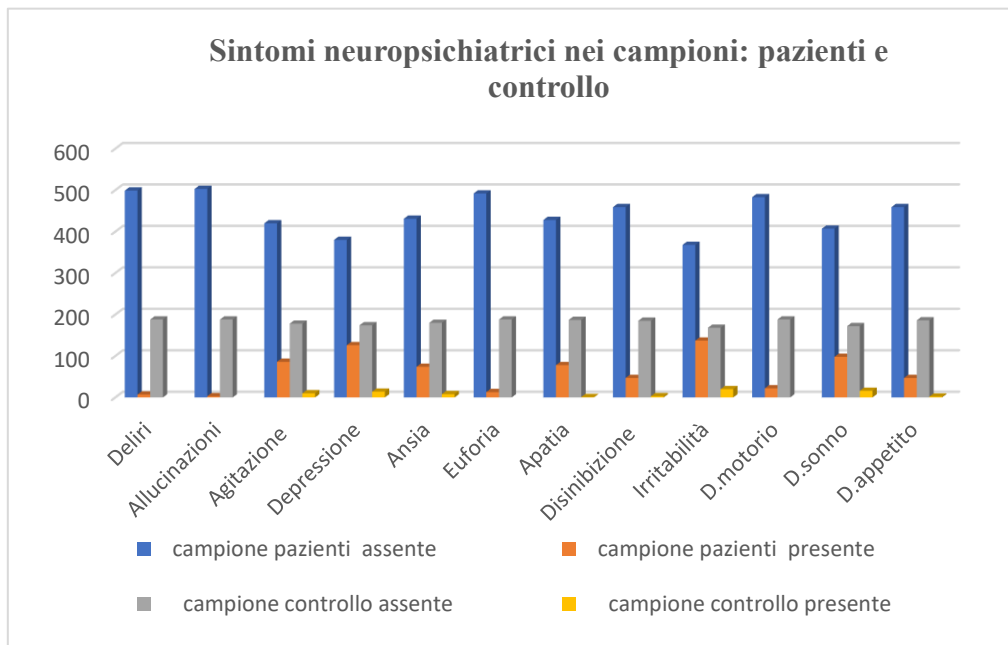


Figura 7: Frequenze assolute sintomi neuropsichiatrici nei campioni: pazienti e controllo.

Prendendo in considerazione il punteggio NPI totale (0-36) si osservano le medie dei due gruppi: 1.95 ± 2.67 (DS) per i pazienti e 0.46 ± 1.09 (DS) per i controlli. C'è quindi una forte differenza tra i due campioni, tramite t test per campioni indipendenti si conferma infatti che il profilo neuropsichiatrico delle due popolazioni risulta significativamente differente ($p < .05$).

Utilizzando un test di chi-quadro (χ^2) si osserva che il punteggio NPI totale sia associato alla probabilità di appartenere al campione pazienti o a quello sani ($p < .05$).

Per lo scopo dell'elaborato, si sottolinea come nel campione pazienti la maggior percentuale dei soggetti rientri nella categoria *sintomi assenti* ($NPI\ totale = 0$); i diversi sintomi e i relativi punteggi verranno descritti dettagliatamente durante le analisi quantitative.

4.2.4 Fattori biologici

La β -amiloide

Come riporta la letteratura precedentemente illustrata, nei soggetti AD si osserva una riduzione nella concentrazione di β -amiloide (1-42) nel CSF in quanto la diminuita concentrazione di questo peptide, è correlata al processo di deposizione nelle placche cerebrali. Si osservano invece livelli normali di β -amiloide (1-42) in individui sani non affetti da demenza e in soggetti affetti da patologie neurodegenerative legate all'invecchiamento o alla depressione.(Burkhard et al., 2004) In questo elaborato si è preso in considerazione il cut-off pari a 977 pg/mL (Hansson et al., 2019); come si vede graficamente, le due distribuzioni sono differenti, inoltre, si osserva una consistente presenza di outliers nel campione pazienti, i soggetti che hanno i più alti valori di $A\beta$ si trovano all'estremo della coda della popolazione. Tuttavia, nessuno di essi, sia nel campione controllo che nel campione pazienti rappresenta un caso influente. Da un'analisi quantitativa emerge che la media di β -amiloide nei pazienti è pari a 995.8 pg/mL \pm 547.22 (DS) mentre nel campione controllo è 1382.2 pg/mL \pm 654.10 (DS), tramite t-test per campioni indipendenti si conferma una differenza statisticamente significativa nel valore medio di $A\beta$ tra i due gruppi (p.value.<.05).

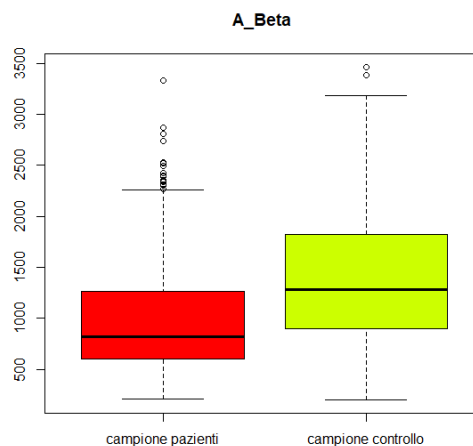


Figura 8: Boxplot o scatole rappresentanti il range di variazione del valore di β -amiloide totale nei campioni: controllo e pazienti

La proteina tau fosforilata (p-tau) e la proteina tau totale (t-tau)

Nel gruppo pazienti la media di tau fosforilata è pari a $28.20 \text{ pg/mL} \pm 14.21$ (DS) mentre nel gruppo di controllo è $21.59 \text{ pg/mL} \pm 8.70$ (DS). Nelle due distribuzioni, si osservano degli outliers: nel campione pazienti sono 12 soggetti che superano 62.47 pg/mL mentre nel campione controllo sono 5 soggetti che prevedono valori di p-tau maggiori di 42.05 pg/mL .

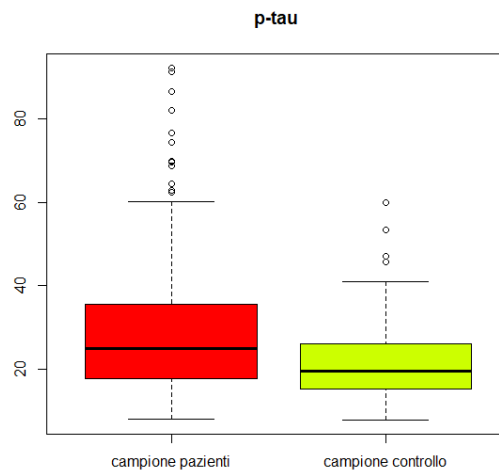


Figura 9: Boxplot o scatole rappresentanti il range di variazione del valore di p-tau nei campioni: controllo e pazienti

La proteina tau totale nel gruppo pazienti si rileva con una media di $290.44 \text{ pg/mL} \pm 126.20$ (DS) mentre nel gruppo di controllo la media è di $237.3 \text{ pg/mL} \pm 86.23$ (DS) e anche in questo caso si vedono degli outliers, andando a verificare di quali soggetti si tratti si trova corrispondenza con gli outliers della p-tau nel campione pazienti, tranne per un soggetto la cui t-tau rientra nel range di variabilità.

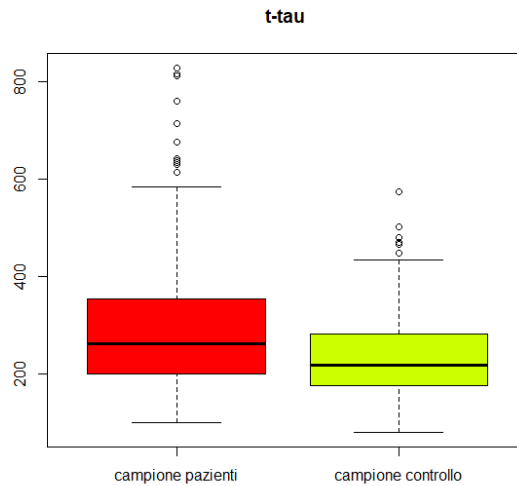


Figura 10: Boxplot o scatole rappresentanti il range di variazione del valore di t-tau nei campioni: controllo e pazienti

Sapendo che le concentrazioni di T-tau e p-Tau nel CSF aumentano quando i pazienti mostrano neurodegenerazione avanzata e deficit cognitivo, in concomitanza con un abbassamento del livello di β -amiloide (1-42), si osserva che i soggetti agli estremi della coda del range di variazione di t-tau e p-tau sono quasi interamente soggetti sotto il cut-off di $A\beta$ (977 pg/mL).

Tramite t-test per campioni indipendenti, si conferma che sia la p-tau che la t-tau presentano valori significativamente differenti nei due campioni presi in considerazione ($p < 0.5$).

L'apolipoproteina E

Come precedentemente citato, è stata dimostrata una maggior prevalenza dell'allele $\epsilon 4$ dell'apolipoproteina E in pazienti con Mild Cognitive Impairment rispetto alla popolazione generale.

L'ApoE può essere misurata dalla presenza o assenza di $\epsilon 4$, denotato dai termini $\epsilon 4$ vettore e non vettore. Un vettore $\epsilon 4$ ha il potenziale per possedere uno o due alleli $\epsilon 4$, mentre un non vettore possiede altre combinazioni di APOE, nessuna delle quali contiene $\epsilon 4$ (Shanna et al. 2016). Prendendo in considerazione questa variabile si vede che il 53.3% dei pazienti lo presenta, diversamente dal campione controllo in cui la percentuale scende a 29.8%. (figura 11)

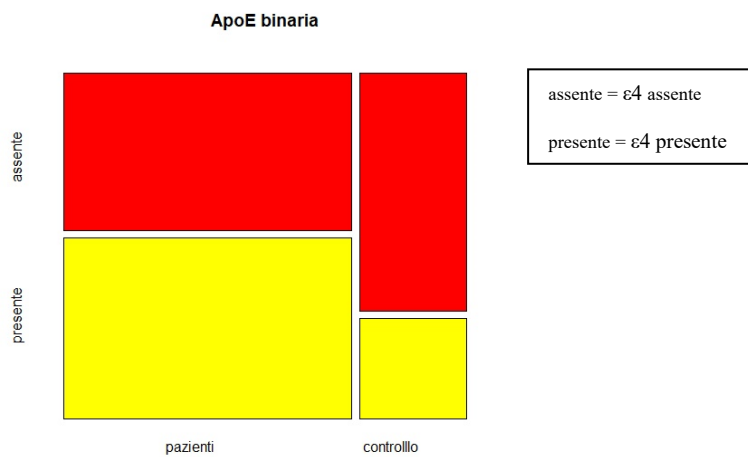


Figura 11: barplot rappresentante la distribuzione dell'ApoE binaria ($\epsilon 4$ assente o presente)

Effettuando un test di chi-quadro (χ^2) si conferma che il fenotipo dell'ApoE sia associato alla probabilità di appartenere al campione pazienti o a quello sani ($p < .05$).

Per l'analisi quantitativa dell'elaborato si utilizzerà questa variabile binaria.

In conclusione, si asserisce che i due campioni non differiscano per caratteristiche sociodemografiche quali genere, età e scolarità ma che, invece, siano significativamente differenti sotto il profilo cognitivo, neuropsichiatrico e biologico. Di seguito, si riportano i valori chiave per lo scopo dell'elaborato.

Tabella 1: percentuali delle variabili cliniche e sociodemografiche nei campioni: pazienti e sani

Variabili cliniche e sociodemografiche	Percentuali		Percentuali	
	pazienti		controllo	
Genere (M=maschile; F=femminile)	59.7 % M	40.3 % F	51.6 % M	48.4 % F
ApoE - ε4 (no= assente; sì=presente)	46.4 % no	53.6 % sì	70.2 % no	29.8 % sì

Tabella 2: media e deviazione standard delle variabili cliniche e sociodemografiche nei campioni: pazienti e sani

Variabili cliniche e sociodemografiche	Media ± deviazione standard	Media ± deviazione standard
	pazienti	controllo
Età	72.33 ± 7.42	72.60 ± 5.83
Scolarità	16.2 ± 2.77	16.41 ± 2.61,
MMSE (cut-off=24/30)	27.8 ± 1.77	29.1 ± 1.08
NPI tot (0-36)	1.95 ± 2.67	0.46 ± 1.09
Aβ (cut-off= 977 pg/mL)	995.8 ± 547.22	1382.2 ± 654.10
p-tau	28.20 ± 14.21	21.59 ± 8.70
t-tau	290.44 ± 126.20	237.3 ± 86.23

4.1 Regressione lineare

La prima ipotesi è stata verificata tramite l'analisi di regressione lineare multipla, si è quindi indagato se fosse possibile prevedere il punteggio NPI totale attraverso le variabili indipendenti. Il risultato dell'analisi (tabella 3) mostra che solamente il genere ha un legame con l'NPI totale ($p < .05$), in particolare passando dal genere maschile a quello femminile la probabilità di avere un NPI totale maggiore diminuisce significativamente.

Tabella 3: Risultati Regressione lineare per la predizione del punteggio NPI totale

	Coefficienti standardizzati	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> t)
Età	-0.05040119	-0.0521253354	0.015890611	0.295749
Scolarità	-0.04816225	-0.1328392702	0.039899550	0.290978
Genere M	-0.17600971	-1.4540546156	-0.457421269	0.000184 ***
MMSE	0.03900981	-0.0802489540	0.197224763	0.407907
ApoE4 SI	0.01032188	-0.4852438066	0.595532448	0.841177
p_Tau	0.21309978	-0.0538300977	0.133848619	0.402610
t_Tau	-0.14455966	-0.0135338933	0.007418335	0.566585
A_beta	-0.01009444	-0.0005651757	0.000467200	0.852160

Come è possibile vedere nella figura 12, il genere nel campione risulta sbilanciato dalla parte del genere maschile.

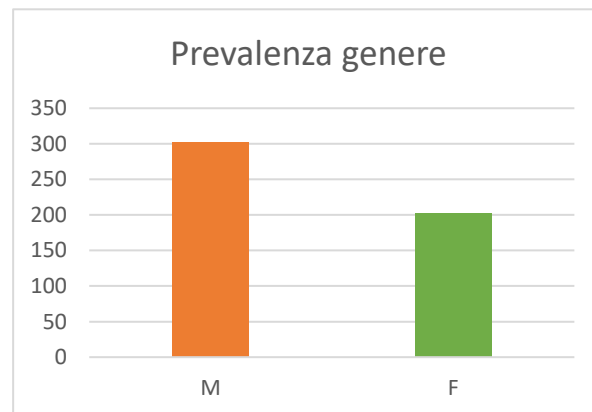


Figura 12: Prevalenza genere

Attraverso un test della binomiale si dimostra che la distribuzione del genere nel campione pazienti non sia casuale ($p < .05$), questo tema è molto dibattuto in letteratura ma alcuni studi riportano un'incidenza di MCI prevalente nel genere maschile, diversamente dal rischio di demenza che risulta maggiore nel genere femminile (Roberts et al., 2012).

Costruendo un grafico per il punteggio NPI totale nei due generi si osservano molti outliers, tra cui il punteggio massimo uguale a 24 ottenuto da un soggetto di genere maschile.

Per il genere maschile il punteggio NPI totale medio è di 2.28 ± 2.96 (DS) mentre per il genere femminile è di 1.44 ± 2.07 (DS). Dato lo sbilanciamento del campione, si calcolano le proporzioni del punteggio NPI totale entro la variabile genere e si osserva che la categoria genere maschile mostra sempre le percentuali più alte, sia nel punteggio minore che corrisponde a 0 sia in quello maggiore.

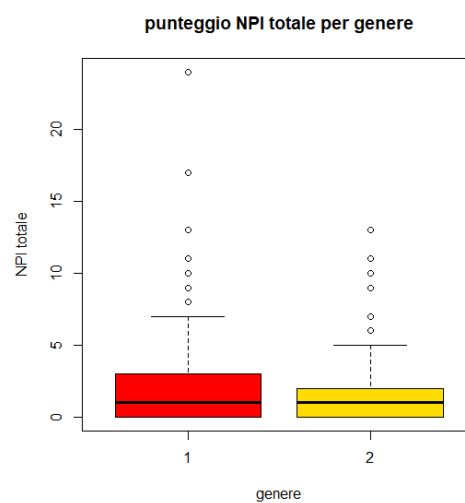


Figura 13: boxplot punteggio NPI totale per genere

4.2 Regressione logistica

Di seguito, i risultati delle diverse regressioni logistiche per ogni Sintomo neuropsichiatrico.

4.2.1 Deliri

Il primo Sintomo Neuropsichiatrico preso in esame sono i Deliri, le variabili indipendenti che risultano significative nel modello generale (AIC=59.33) sono: NPI totale meno la severità dei Deliri, la p-Tau e la t-Tau. (tabella 4)

Tabella 4: risultati regressione logistica per sintomo Deliri

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.51	1.214	2.012	0.00115 **
Età	0.94	0.810	1.088	0.37703
Scolarità	1.40	0.955	2.244	0.11301
Genere F	0.34	0.021	3.212	0.38072
MMSE	0.78	0.449	1.351	0.36625
ApoE4 ε4	0.69	0.085	7.644	0.72906
p_Tau	0.74	0.554	0.953	0.02530 *
t_Tau	1.04	1.015	1.078	0.00427 **
A_beta	1.00	0.996	1.001	0.47118

Costruendo una model class in cui s'introducono tutti i modelli possibili con le diverse variabili, il modello migliore risulta essere quello che include la scolarità, la p-tau, la t-tau e l'NPI totale residuo (AIC = 51.863) (tabella 5).

In questo caso, il modello con la scolarità ha una probabilità di essere il modello migliore oltre due volte più grande della probabilità che il migliore sia il modello senza scolarità.

Si osserva che:

- per ogni punto in più nell'NPI totale residuo la probabilità di appartenere al gruppo di soggetti che presenta il sintomo Deliri aumenta di 1.48 volte in maniera significativa (IC 95%: 1.22 – 1.92);
- per ogni punto in più nel livello di p-tau la probabilità di presentare il sintomo Deliri diminuisce di 0.78 volte in modo significativo (IC 95%: 0.61 – 0.953);

- per ogni punto in più nella t-tau la probabilità di far parte della categoria di soggetti con il sintomo Deliri aumenta di 1.04 volte (IC 95%: 1.01 – 1.07)
- in quanto non significativa, non si può affermare che la scolarità sia associata a una diversa probabilità di presentare o non presentare il sintomo Deliri.

Tabella 5: modello migliore per il sintomo Deliri

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)	Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.48	1.22 1.92	0.000530 ***
Scolarità	1.45	0.99 2.29	0.077047 .
p_Tau	0.78	0.61 0.97	0.030879 *
t_Tau	1.04	1.01 1.07	0.005310 **

4.2.2 Allucinazioni

Per il Sintomo Neuropsichiatrico Allucinazioni nessun modello risulta significativo, le variabili indipendenti non sono associabili al sintomo.

Durante la verifica degli odds ratio, ovvero la stima della probabilità dell'evento atteso rispetto alla probabilità che esso non si verifichi, rispetto al numero di casi, si trovano degli NA nella variabile ApoE ε4. Ciò si verifica in quanto, tutti i soggetti che presentano il sintomo Allucinazioni (N = 3) presentano l'allele ε4 e quindi non si può procedere con una stima di probabilità. Allo stesso modo, non si possono ricavare gli intervalli di confidenza degli odds ratio.

Tabella 6: risultati regressione logistica per sintomo Allucinazioni

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)	Pr(> t)
NPI tot. residuo	0.99	0.40 1.500000e+00	0.974
Età	1.08	0.89 1.380000e+00	0.451
Scolarità	1.46	0.86 3.480000e+00	0.253
Genere F	1.00	0.03 2.122000e+01	0.999
MMSE	2.78	1.03 1.872000e+01	0.143
ApoE4 ε4			0.995
p_Tau	0.89	0.54 1.570000e+00	0.650
t_Tau	1.01	0.95 1.070000e+00	0.644
A_beta	1.00	0.99 1.000000e+00	0.215

4.2.3 Agitazione e aggressività

Dal modello generale (AIC: 403.97), con tutti i predittori, si vede un effetto dell’NPI totale al netto del sintomo Agitazione e aggressività e dell’ApoE con allele $\epsilon 4$. (tabella 7).

Tabella 7: risultati regressione logistica per sintomo Agitazione e aggressività

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)	Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.44	1.30 1.60	3.13e-12 ***
Età	1.02	0.98 1.07	0.2371
Scolarità	1.00	0.91 1.11	0.9417
Genere F	0.63	0.34 1.14	0.1310
MMSE	1.00	0.86 1.17	0.9992
ApoE4 $\epsilon 4$	1.93	1.04 3.67	0.0398 *
p_Tau	1.03	0.93 1.15	0.5847
t_Tau	1.00	0.98 1.01	0.5478
A_beta	1.00	1.00 1.00	0.5191

Procedendo con il solito metodo utilizzato per il sintomo Deliri risulta che il modello migliore sia quello che utilizza le variabili indipendenti: NPI totale residuo, ApoE $\epsilon 4$ e Genere (AIC: 393.68).

Tabella 8: modello migliore per il sintomo Agitazione e aggressività

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)	Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.43	1.30 1.58	3.46e-12 ***
ApoE $\epsilon 4$	0.59	1.00 2.88	0.0643 .
Genere F	1.68	0.33 1.02	0.0536 .

In particolare:

- dalla categoria di soggetti che non presenta l'allele $\epsilon 4$ nell'ApoE a quella che invece lo presenta la probabilità di presentare il sintomo aumenta in maniera significativa di 1.68 volte ((IC 95%: 1 – 2.88);
- per ogni punto in più nell'NPI totale residuo, la probabilità di appartenere alla categoria di soggetti che presenta il sintomo sale di 1.43 volte (IC 95%: 1.30 – 1.58);
- il genere non è significativo.

4.2.4 Depressione

Nel Sintomo Neuropsichiatrico Depressione le variabili indipendenti che risultano significative nel modello generale (AIC=521.5), per la previsione di probabilità di presentare o meno il sintomo, sono: NPI totale al netto della Depressione in modo significativo e l'età a soglia (p.=0.09)

Tabella 9: risultati regressione logistica per sintomo Depressione

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)	Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.40	1.27 1.55	2.43e-11 ***
Età	0.97	0.94 1.00	0.0912.
Scolarità	1.04	0.95 1.13	0.3967
Genere F	1.35	0.84 2.18	0.2183
MMSE	1.01	0.88 1.15	0.9102
ApoE4 ε4	0.84	0.51 1.40	0.5052
p_Tau	1.00	0.91 1.09	0.9594
t_Tau	1.00	0.99 1.01	0.9101
A_beta	1.00	1.00 1.00	0.4236

Il modello migliore (AIC = 512) risulta essere quello che prevede, come variabili indipendenti, proprio l'NPI totale residuo e l'età:

- l'età non risulta significativa
- per ogni punto in più nell'NPI totale residuo, la probabilità di presentare il sintomo aumenta di 1.38 volte (IC 95%: 1.26 – 1.52).

Tabella 10: modello migliore per sintomo Depressione

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)	Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.38	1.26 1.52	3.01e-11 ***
Età	0.97	0.94 1.00	0.0709.

4.2.5 Ansia

Per il sintomo neuropsichiatrico ansia, nel modello generale (AIC = 381.66), l'unica variabile che risulta significativa è l'NPI totale meno la severità del sintomo Ansia (*tab.x*).

Tabella 11: risultati regressione logistica per sintomo Ansia

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)	Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.42	1.28 1.58	8.76e-11 ***
Età	0.99	0.95 1.03	0.652
Scolarità	1.00	0.91 1.11	1.000
Genere F	0.96	0.52 1.75	0.894
MMSE	0.92	0.79 1.08	0.325
ApoE4 ε4	1.09	0.58 2.07	0.785
p_Tau	0.99	0.96 1.19	0.206
t_Tau	1.07	0.98 1.01	0.328
A_beta	1.00	1.00 1.00	0.654

Si verifica quale sia effettivamente il modello migliore, che risulta essere quello con NPI totale residuo e p-tau (AIC = 369.9). Entrambe le variabili mostrano una correlazione positiva con il sintomo Ansia:

- per ogni punto in più nell'NPI la probabilità di appartenere al gruppo di soggetti che presentano il sintomo aumenta di 1.42 volte (IC 95%: 1.28 – 1.58);
- per ogni punto in più nel valore della p-tau aumenta di 1.02 volte (IC 95%: 1 – 1.04);

Tabella 12: modello migliore per sintomo Ansia

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)	Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.42	1.28 1.58	2.64e-11 ***
p-tau	1.02	1.00 1.04	0.0477 *

4.2.6 Euforia

Per quanto riguarda la probabilità di appartenere al gruppo di soggetti che presenta il sintomo Euforia, nel modello generale (AIC: 114.37) risultano significative le variabili NPI totale residuo e il punteggio al test MMSE (tabella 13).

Tabella 13: risultati regressione logistica per sintomo Euforia

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.25	1.09	1.44	0.00102 **
Età	0.96	0.88	1.04	0.27782
Scolarità	1.19	0.95	1.53	0.15865
Genere F	0.79	0.16	3.14	0.74426
MMSE	0.70	0.50	0.98	0.03660 *
ApoE4 ε4	0.77	0.21	2.95	0.68951
p_Tau	0.93	0.71	1.25	0.62760
t_Tau	1.00	0.97	1.03	0.81220
A_beta	1.00	1.00	1.00	0.43929

Il modello migliore risulta essere quello che include: NPI totale residuo, punteggio MMSE, scolarità, e p-tau ma queste ultime due in modo non significativo (AIC: 114.37).

Tabella 14: modello migliore per sintomo Euforia

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.25	1.10	1.44	0.00073 ***
Scolarità	1.20	0.96	1.54	0.12628
MMSE	0.71	0.52	0.98	0.03147 *
p-Tau	0.96	0.91	1.01	0.16346

Quindi, le uniche variabili indipendenti in grado di prevedere, in modo significativo, la probabilità di appartenere al gruppo Euforia *presente* sono l’NPI e l’MMSE:

- per ogni punto in più al MMSE la probabilità di presentare il sintomo Euforia diminuisce di 0.71 volte (IC 95%: 0.52 – 0.98);
- per ogni punto in più all’NPI aumenta di 1.25 volte (IC 95%: 1.10 – 1.44);

4.2.7 Apatia

Dal modello generale (AIC: 377.06), le variabili indipendenti che risultano significative per la previsione del sintomo Apatia sono l’NPI totale residuo e il genere, a soglia ($p=0.08$)

Tabella 15: risultati regressione logistica per sintomo Apatia

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)	Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.48	1.33 1.66	3.73e-12 ***
Età	1.02	0.98 1.07	0.2738
Scolarità	0.95	0.86 1.05	0.2844
Genere F	0.57	0.30 1.05	0.0792.
MMSE	1.06	0.91 1.26	0.4504
ApoE4 ε4	1.04	0.55 1.97	0.9112
p_Tau	1.00	0.89 1.12	0.9828
t_Tau	1.00	0.99 1.01	0.9809
A_beta	1.00	1.00 1.00	0.2838

Per predire la probabilità di appartenenza al gruppo di soggetti che presenta o non presenta il sintomo Apatia, il modello migliore è quello che utilizza genere e NPI totale residuo (AIC: 367.7).

Tabella 16: modello migliore per sintomo Apatia

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)	Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.47	1.32 1.64	2.59e-12 ***
Genere F	0.55	0.30 0.99	0.0506.

Si conclude che:

- per ogni punto in più nell’NPI totale residuo la probabilità di appartenere alla categoria di soggetti con Apatia aumenta di 1.47 volte (IC 95%: 1.32 – 1.64);
- il genere non risulta significativo.

4.2.8 Disinibizione

Per il sintomo Disinibizione, nel modello generale si trova significatività per l’NPI totale meno la severità del sintomo stesso (AIC = 276.59).

Tabella 17: risultati regressione logistica per sintomo Disinibizione

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.39	1.25	1.56	3.41e-09 ***
Età	0.99	0.94	1.04	0.730
Scolarità	0.93	0.83	1.06	0.275
Genere F	0.52	0.23	1.13	0.108
MMSE	1.14	0.93	1.42	0.218
ApoE4 ε4	1.02	0.47	2.26	0.959
p_Tau	0.95	0.84	1.09	0.480
t_Tau	1.01	0.99	1.02	0.474
A_beta	1.00	1.00	1.00	0.479

Il modello migliore è quello in cui solo l’NPI totale residuo prevede in maniera significativa la probabilità di appartenere al gruppo di soggetti che presenta il sintomo Disinibizione: per 1 punto in più all’NPI totale residuo la probabilità di appartenere al gruppo di soggetti che presenta Disinibizione aumenta di 1.42 volte (IC 95%: 1.28 – 1.58).

Tabella 18: modello migliore per sintomo Disinibizione

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.42	1.28	1.58	2.38e-10 ***

4.2.9 Irritabilità

Nel modello generale del sintomo Irritabilità si trovano come significative le variabili NPI totale residuo e il genere (AIC = 510.3). (tabella 19)

Tabella 19: risultati regressione logistica per sintomo Irritabilità

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.53	1.37	1.72	2.59e-13 ***
Età	1.00	0.97	1.03	0.971149
Scolarità	1.07	0.98	1.16	0.129138
Genere F	0.39	0.23	0.63	0.000218 ***
MMSE	1.08	0.95	1.24	0.237582
ApoE4 ε4	0.75	0.45	1.24	0.257785
p_Tau	1.03	0.94	1.13	0.779479
t_Tau	1.00	0.99	1.01	0.564584
A_beta	1.00	1.00	1.00	0.889151

Le variabili che prevedono in modo migliore, e significativo, la presenza di Irritabilità sono l’NPI totale residuo e il genere (AIC = 503.66) (tabella 20):

- 1 punto in più all’NPI aumenta di 1.51 volte (IC 95%: 1.36 – 1.70) la probabilità di appartenere ai soggetti con Irritabilità;
- passando dal genere maschile a quello femminile la probabilità di presentare irritabilità diminuisce di 0.39 volte (IC 95%: 0.24 – 0.63).

Tabella 20: modello migliore per sintomo Irritabilità

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.51	1.36	1.70	3.39e-13 ***
Genere F	0.39	0.24	0.63	0.000122 ***

4.2.10 Comportamento motorio aberrante

Ancora una volta, l’NPI totale meno il sintomo preso in considerazione è la variabile indipendente significativa nel modello generale per il sintomo Comportamento motorio aberrante (AIC =187).

Tabella 21: risultati regressione logistica per sintomo Comportamento motorio aberrante

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.16	1.03	1.31	0.00951 **
Età	1.02	0.95	1.09	0.65240
Scolarità	0.95	0.98	1.16	0.53457
Genere F	0.40	0.82	1.12	0.12422
MMSE	0.85	0.66	1.10	0.21534
ApoE4 ε4	0.93	0.34	2.61	0.88561
p_Tau	1.03	0.85	1.27	0.74524
t_Tau	1.00	0.97	1.02	0.68808
A_beta	1.00	1.00	1.00	0.94480

Oltre all’NPI, cercando il modello migliore per questa previsione, vengono inclusi anche il genere in maniera pressoché significativa e il punteggio MMSE ma non significativamente (AIC =176.01) (tabella 22):

- per ogni punto in più all’NPI totale residuo, la probabilità di presentare il sintomo Comportamento motorio aberrante aumenta di 1.16 volte (IC 95%: 1.03 – 1.30);
- genere e punteggio MMSE non sono significativi.

Tabella 22: modello migliore per sintomo Comportamento motorio aberrante

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.16	1.03	1.30	0.0107 *
Genere F	0.39	0.11	1.08	0.0964.
MMSE	0.84	0.66	1.07	0.1415

4.2.11 Disturbi del sonno

Per il sintomo Disturbi del sonno, nel modello generale, oltre alla variabile NPI totale residuo, sono a soglia di significatività la variabile genere e la variabile Scolarità, quest'ultima in modo inferiore e in negativo (AIC = 475.58).

Tabella 23: risultati regressione logistica per sintomo Disturbi del sonno

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.30	1.18	1.44	1.35e-07 ***
Età	1.01	0.97	1.04	0.7402
Scolarità	0.93	0.85	1.01	0.0915 .
Genere F	1.61	0.97	2.68	0.0681 .
MMSE	1.06	0.92	1.22	0.4185
ApoE4 ε4	1.25	0.72	2.19	0.4402
p_Tau	1.07	0.97	1.18	0.1976
t_Tau	0.99	0.98	1.00	0.1611
A_beta	1.00	1.00	1.00	0.2222

Nel modello migliore si trovano infatti queste tre variabili (tabella 24):

- per 1 punto in più all'NPI totale residuo è prevista una probabilità 1.29 volte maggiore di rientrare nella categoria sintomo presente (IC 95%: 1.18 – 1.43);
- scolarità e genere non risultano significativi.

Tabella 24: modello migliore per sintomo Disturbi del sonno

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.29	1.18	1.43	1.29e-07 ***
Scolarità	0.93	0.86	1.01	0.0920 .
Genere F	1.59	0.98	2.60	0.613

4.2.12 Disturbi dell'appetito

Nel sintomo neuropsichiatrico Disturbi dell'appetito le variabili indipendenti che risultano significative nel modello generale sono: NPI al netto del sintomo, età, MMSE e total tau leggermente sopra soglia (AIC = 288.37).

Tabella 25: risultati regressione logistica per sintomo Disturbi dell'appetito

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)	Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.34	1.20 1.50	2.9e-07 ***
Età	1.05	1.00 1.11	0.0462 *
Scolarità	0.96	0.85 1.09	0.5187
Genere F	1.20	0.57 2.47	0.6213
MMSE	1.21	0.98 1.50	0.0790.
ApoE4 ε4	1.06	0.49 2.31	0.8798
p_Tau	1.11	0.96 1.29	0.1672
t_Tau	0.99	0.97 1.00	0.1293
A_beta	1.00	1.00 1.00	0.6407

Il modello migliore risulta essere quello con le variabili NPI totale residuo, età, MMSE, t-tau e p-tau (AIC = 281.4) (tab.x):

- per 1 punto in più all'NPI la probabilità di presentare il sintomo aumenta 1.33 volte (IC 95%: 1.20 – 1.49);
- per ogni anno in più la probabilità di avere Disturbi dell'appetito aumenta 1.05 volte (IC 95%: 1 – 1.11);
- punteggio MMSE, p-tau e t-tau non risultano significativi.

Tabella 26: modello migliore per sintomo Disturbi dell'appetito

	Odds ratio	Intervallo di confidenza (95%)	Pr(> t)
NPI tot. residuo	1.33	1.20 1.49	1.91e-07 ***
Età	1.05	1.00 1.11	0.03395 *
MMSE	1.19	0.98 1.47	0.09333 .
p_Tau	1.13	0.99 1.29	0.08761 .
t_Tau	0.99	0.97 1.00	0.07366 .

4.3 Regressione di Cox

Date le significatività trovate in alcuni sintomi neuropsichiatrici (Deliri, Agitazione e aggressività e Ansia) si effettua la ricerca di una possibile associazione con il rischio di conversione in demenza.

Nel campione utilizzato, in 194 soggetti si trova evidenza di conversione in demenza (fig.14).

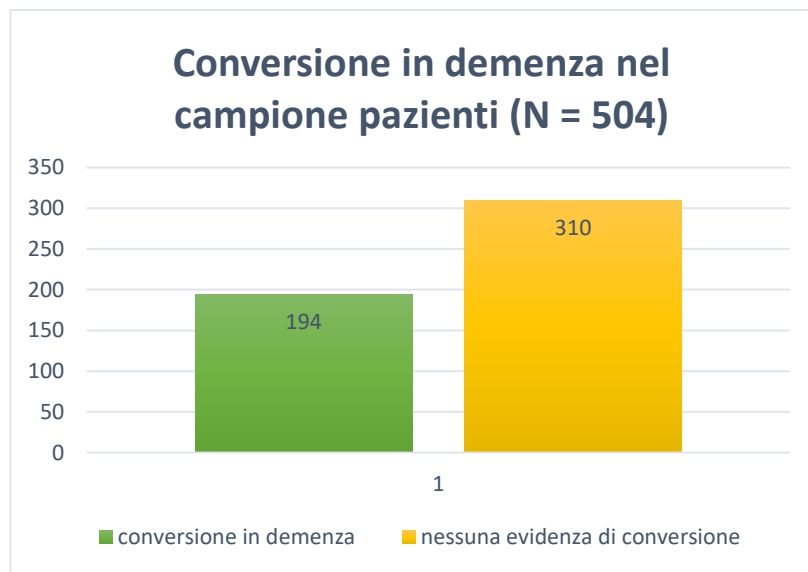


Figura 14: prevalenza conversione in demenza

Nelle regressioni di Cox effettuate, il p-value risulta < 0.05 in tutti i test di verifica e quindi l'ipotesi nulla viene rifiutata: tutti i modelli presentati sono validi.

Nei modelli creati, la covariata età risulta sempre dipendente dal tempo.

4.3.1 Deliri

Come precedentemente citato, sono molti gli studi che cercano una significativa associazione tra tau e conversione in demenza, si decide quindi di verificarla partendo dal sintomo Deliri.

Le covariate che risultano significative ($p < .05$) sono il punteggio MMSE, l'A β e l'NPI totale al netto del sintomo Deliri. Si conclude quindi che le sopracitate covariate possano stimare il rischio di conversione in demenza, in un determinato tempo t.

Si osserva che in un dato istante di tempo, un soggetto che ha:

- 1 punto in più al Test MMSE, ha probabilità .82 volte minore di rischio di conversione in demenza;
- 1 punto in più un nel livello di β -amiloide (A β), avrà rischio di conversione in demenza .99 volte meno probabile;
- 1 punto in più nella scolarità avrà rischio di conversione di 1.07 volte più probabile;
- 1 punto in più all'NPI totale senza la severità del sintomo stesso, aumenterà la probabilità di rischio di conversione in demenza di 1.10 volte.

In questo caso, la presenza del sintomo Deliri non stima il rischio di conversione in demenza. (tab.27)

Tabella 27: risultati regressione di Cox con sintomo Deliri

	Hazard ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> z)
NPI tot. residuo	1.0979	1.0430	1.1558	0.000363 ***
Presenza Deliri	1.1190	0.4049	3.0929	0.828337
Età	1.0176	0.9955	1.0402	0.119402
Scolarità	1.0654	1.0075	1.1266	0.026293 *
Genere F	1.2639	0.9040	1.7670	0.170754
MMSE	0.8219	0.7592	0.8897	1.26e-06 ***
ApoE4 ϵ4	1.1822	0.8404	1.6630	0.336352
p_Tau	0.9848	0.9290	1.0439	0.605827
t_Tau	1.0035	0.9971	1.0100	0.281377
A_beta	0.9984	0.9980	0.9989	3.58e-10 ***

4.3.2 Agitazione e aggressività

Data la significatività dell'ApoE4 $\epsilon 4$ nel Sintomo neuropsichiatrico Agitazione e aggressività si sceglie di indagare il rischio di conversione in demenza, così da verificare una possibile associazione e quindi un ulteriore valore pronostico dell'ApoE4.

Dall'analisi, risultano significativi ($p < .05$) i regressori relativi alle covariate MMSE in modo negativo, $A\beta$ anch'essa in negativo, la presenza del sintomo Agitazione e aggressività in maniera positiva così come l'NPI al netto del sintomo stesso, infine si trova un'associazione positiva anche con la variabile scolarità.

Nel dettaglio, in un dato istante di tempo, un soggetto che ha:

- 1 punto in più al Test Mini Mental State Examination, ha rischio di conversione in demenza .82 volte meno probabile;
- un punto in più un nel livello di β -amiloide ($A\beta$), ha rischio di conversione in demenza .99 volte meno probabile;
- 1 punto in più nella scolarità, ha rischio di conversione di 1.07 volte più probabile;
- presenza del sintomo *Agitazione e aggressività*, rischio di conversione in demenza di 1.65 volte più probabile;
- 1 punto in più all'NPI totale senza la severità del sintomo stesso, rischio di conversione in demenza 1.07 volte più probabile.

Tabella 28: Tabella 27: risultati regressione di Cox con sintomo Agitazione e aggressività

	Hazard ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> z)
NPI tot. residuo	1.0670	1.0195	1.1168	0.00529 **
Presenza Agitazione	1.6541	1.1502	2.3788	0.00663 *
Età	1.0165	0.9945	1.0391	0.14286
Scolarità	1.0662	1.0087	1.1269	0.02337 *
Genere F	1.2865	0.9205	1.7979	0.14024
MMSE	0.8204	0.7579	0.8880	9.65e-07 ***.
ApoE4 $\epsilon 4$	1.1718	0.8340	1.6466	0.36086
p_Tau	0.9851	0.9304	1.0430	0.60643
t_Tau	1.0035	0.9973	1.0098	0.1293
A_beta	0.9984	0.9979	0.9989	2.69e-10 ***

4.3.3 Ansia

Si esegue anche per il sintomo Ansia l'indagine del rischio di conversione in demenza.

Le covariate significative in negativo sono il punteggio al test MMSE e la β -amiloide ($A\beta$) e quelle significative in modo positivo, ovvero che aumentano la probabilità di rischio di conversione in demenza, sono la scolarità, la presenza del sintomo Ansia e il punteggio totale all'NPI senza la severità del sintomo stesso.

Quindi, un soggetto in un determinato tempo t con:

- 1 punto in più nel test MMSE avrà .82 volte minor probabilità di rischio di conversione in demenza;
- 1 punto in più nel livello di $A\beta$ avrà .99 volte minor probabilità di rischio di conversione in demenza;
- 1 punto in più nella scolarità, avrà rischio di conversione in demenza 1.07 volte più probabile;
- 1 punto in più nell'NPI totale residuo, avrà rischio di conversione in demenza 1.08 volte più probabile;
- presenza del sintomo Ansia avrà la probabilità di convertire in demenza 1.47 volte maggiore.

Tabella 29: Tabella 27: risultati regressione di Cox con sintomo Ansia

	Hazard ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> z)
NPI tot. residuo	1.0755	1.0239	1.1298	0.00375 **
Presenza Ansia	1.4769	0.9871	2.2097	0.05784 .
Età	1.0176	0.9957	1.0401	0.11607
Scolarità	1.0655	1.0076	1.1267	0.02593 *
Genere F	1.2676	0.9080	1.7695	0.16358
MMSE	0.8207	0.7581	0.8885	1.06e-06 ***
ApoE4 ϵ4	1.1547	0.8190	1.6280	0.41188
p_Tau	0.9828	0.9281	1.0407	0.55180
t_Tau	1.0037	0.9974	1.0100	0.24988
A_beta	0.9984	0.9979	0.9989	2.90e-10 ***

4.3.4 Sintomi neuropsichiatrici e conversione in demenza

Dati i risultati appena illustrati, si procede con due ulteriori regressioni di Cox per verificare, quali tra questi sintomi neuropsichiatrici, se considerati insieme come covariate, risultino predittivi di una maggior probabilità di rischio di conversione in demenza.

Presenza/assenza dei sintomi: Deliri, Agitazione e aggressività e Ansia.

La presenza di Deliri e Agitazione e aggressività risulta associata in modo significativo alla probabilità di rischio di conversione in demenza:

- Un soggetto con Deliri ha probabilità di conversione in demenza 2.74 volte maggiore rispetto a chi non lo ha;
- Un soggetto con Agitazione e aggressività ha probabilità di conversione in demenza 1.61 volte più probabile rispetto a chi non lo ha;
- La presenza di Ansia non risulta significativa.

Tabella 30: risultati regressione di Cox con assenza/presenza dei sintomi Deliri, Agitazione e aggressività e Ansia

	Hazard ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> z)
Presenza Deliri	2.736	1.150	6.506	0.0280 *
Presenza Agitazione	1.611	1.142	2.274	0.00666* *
Presenza Ansia	1.437	0.981	2.106	0.06268.

NPI totali residui dei sintomi Deliri, Agitazione e aggressività, Ansia, Disturbi dell'appetito.

Utilizzando gli NPI totali residui al netto dei sintomi presi in considerazione, non si trova nessuna significatività; nessuno di essi è associato alla probabilità di rischio di conversione in demenza.

Tabella 31: risultati regressione di Cox con punteggi NPI totali residui dei sintomi Deliri, Agitazione e aggressività e Ansia

	Hazard ratio	Intervallo di confidenza (95%)		Pr(> z)
NPI tot. Residuo Deliri	1.1569	0.8095	1.653	0.424
NPI tot. Residuo Agitazione	0.9136	0.6546	1.275	0.595
NPI tot. Residuo Ansia	1.0313	0.7804	1.363	0.828

Nel prossimo capitolo, verranno analizzati e discussi tutti i risultati presentati.

5. Discussione

Questo studio ha indagato la possibile associazione tra fattori biologici e sintomi neuropsichiatrici. A tal fine sono state condotte analisi descrittive e quantitative di cui, in questo capitolo, si discuteranno i risultati.

5.2 Correlati della severità globale dei sintomi neuropsichiatrici

L'uso della regressione lineare ha mostrato l'esistenza di una relazione tra punteggio NPI totale, misura della severità globale dei sintomi neuropsichiatrici, e la variabile genere. In particolare, il gruppo di genere maschile risulta avere un punteggio NPI totale significativamente maggiore del gruppo femminile. Ad ogni modo, un'importante considerazione è che la variabile genere risulta sbilanciata nel campione: nel gruppo di genere maschile, infatti, ci sono cento soggetti in più del gruppo di genere femminile.

I dati per la prevalenza di MCI tra i generi sono tutt'ora discussi, in quanto, sia il sesso che il genere ricoprono un importante ruolo nello sviluppo e nell'organizzazione delle funzioni cerebrali (Gabelli & Codemo, 2015).

In alcuni studi si rileva una maggior prevalenza di MCI nel genere maschile (R C Petersen, 2010) (Roberts et al., 2012) ma in altri, i risultati dimostrano l'opposto (Burke et al., 2020). Nel nostro caso, la prevalenza riscontrata potrebbe essere dovuta al fattore età, infatti, come precedentemente illustrato l'età media nel genere maschile è superiore di circa tre anni. Ciò suggerisce che il declino cognitivo delle persone appartenenti al genere maschile potrebbe essere uno stadio più avanzato di quello dei pazienti di genere femminile. Considerando le differenze correlate al genere nella prevalenza dell'AD, questa differenza potrebbe essere interpretata tramite una diversa velocità nel declino cognitivo: più graduale nel genere maschile e invece più immediata nel genere femminile.

Attraverso l'uso di proporzioni percentuali si conferma che i sintomi neuropsichiatrici risultano prevalenti negli uomini. Come risulterà nelle successive analisi la presenza di Agitazione e aggressività e Irritabilità è più probabile nei soggetti di genere maschile.

5.2 Correlati dei sintomi neuropsichiatrici

Considerando singolarmente i 12 sintomi neuropsichiatrici sono state effettuate diverse regressioni logistiche che hanno mostrato differenti associazioni tra la probabilità di presentare specifici sintomi neuropsichiatrici e le variabili sociodemografiche e biologiche. Tali associazioni positive (+), negative (-), per il genere maschile (M), per il genere femminile (F) e per la presenza dell'allele $\epsilon 4$ ($\epsilon 4$) vengono riportate nella *tabella 32* sottostante.

Tabella 32: risultati regressioni logistiche dei 12 sintomi neuropsichiatrici

Sintomi neuropsichiatrici	NPI tot. Residuo	Età	Scolarità	Genere	MMSE	ApoE	t-Tau	p-Tau	A β
Deliri	+		+				+	-	
Allucinazioni									
Agitazione e aggressività	+			M (+)		$\epsilon 4(+)$			
Depressione	+	-							
Ansia	+							+	
Euforia	+				-				
Apatia	+			M (+)					
Disinibizione	+								
Irritabilità	+			M (+)					
Comportamento motorio aberrante	+			M (+)					
Disturbo del sonno	+			F (+)					
Disturbo dell'appetito	+	+			-		-	+	

Per tutti i sintomi neuropsichiatrici, il punteggio NPI residuo (punteggio NPI totale al netto della severità del sintomo specifico) risulta essere sempre associato alla presenza

dei sintomi, ad esclusione del sintomo Allucinazioni dove non viene trovata nessuna significatività.

Nel campione sono pochi i soggetti che presentano Allucinazioni (3/506), un numero esiguo per poter trarre conclusioni definitive. Analizzando nel dettaglio i 3 soggetti con Allucinazioni si nota che chi presenta questo sintomo non presenta gli altri, ad eccezione di un soggetto che presenta anche depressione e apatia, in forma lieve.

Il punteggio NPI residuo, infatti, non risulta come predittore significativo della probabilità di avere allucinazioni.

Invece, l'associazione positiva tra NPI totale residuo e gli altri sintomi neuropsichiatrici indica una possibile comorbidità tra di essi, questo campo è tutt'ora in evoluzione ma alcuni studi hanno dimostrato un'importante comorbidità tra Disturbi del sonno e altri NPS come Ansia e Depressione. Anche se studi futuri sono necessari, l'importanza di questo dato si riscontra sicuramente nel fatto che l'associazione tra problemi di sonno e progressione della malattia nei pazienti con MCI potrebbe essere attribuita alla comorbidità neuropsichiatrica, piuttosto che ai problemi del sonno in quanto tali (Martin & Velayudhan, 2020).

Per quanto riguarda le variabili sociodemografiche, pazienti di età più avanzata hanno maggior probabilità di sviluppare Disturbi dell'appetito. Alcuni studi dimostrano che lo sviluppo di demenza porti a perdita di olfatto e delle capacità di nutrirsi (Radue et al., 2019), è quindi possibile che pazienti con un declino cognitivo maggiore siano quelli di età più avanzata e, di conseguenza, quelli che svilupperanno con più probabilità Disturbi dell'appetito.

Come visto in precedenza, il genere maschile è associato ad una maggior probabilità di appartenere ai soggetti che presentano i sintomi Agitazione e aggressività e Irritabilità. Si ribadisce quindi che il genere maschile sia associato alla presenza di sintomi neuropsichiatrici e anche a un punteggio maggiore della severità totale dei sintomi. Tali risultati, come i precedenti, necessitano di studi futuri in quanto non si è ancora giunti a una specifica prevalenza del genere per l'MCI.

Un maggior punteggio al test Mini-Mental State Examination (MMSE) risulta essere associato ad una minor probabilità di presentare Euforia. I soggetti che presentano questo sintomo sono solamente 13, servirebbe quindi una numerosità maggior per confermare i

nostri risultati ma, come riportato nel *Capitolo 2*, l'Euforia ha una prevalenza estremamente bassa (0-1.3%) e non si riscontrano differenze significative tra la popolazione con MCI e quella anziana sana (Martin & Velayudhan, 2020).

Tra i fattori biologici considerati, la β -amiloide ($A\beta$) non risulta essere associata alla probabilità di presentare nessun sintomo neuropsichiatrico. In letteratura alcuni studi hanno trovato un'associazione significativa tra livelli di $A\beta$ nel liquido cerebrospinale e sintomi neuropsichiatrici, ma per lo più in pazienti che avevano già sviluppato la demenza (Banning et al., 2020). Il campione preso in considerazione in questo elaborato, invece, è composto da pazienti con MCI, di cui solo circa il 38% mostra un'evidenza di conversione in demenza.

Diversi risultati significativi sono emersi riguardo agli altri fattori biologici: ApoE $\epsilon 4$, p-tau e t-tau. I pazienti portatori dell'allele ApoE $\epsilon 4$, infatti, hanno mostrato una probabilità significativamente maggiore rispetto ai soggetti che non lo presentano di manifestare il sintomo Agitazione/Aggressività. Questo risultato è molto importante in quanto l'allele ApoE $\epsilon 4$ potrebbe essere utilizzato come biomarcatore in grado di pronosticare il sintomo Agitazione/Aggressività.

Inoltre, si trova un'associazione positiva tra i livelli liquorali di p-tau e la probabilità di presentare il sintomo Ansia. Il livello di p-tau aumenta con l'aggravarsi della patologia AD così come l'Ansia: il declino cognitivo, infatti, può portare i pazienti ad esperire un aumento dell'Ansia sia per la consapevolezza della malattia sia per la paura di un ulteriore declino (Martin & Velayudhan, 2020). È chiaro quindi che la loro associazione possa aiutare nella prevenzione dell'insorgenza di questo sintomo molto comune nei soggetti con MCI.

Un minor livello di p-tau e un maggior livello di t-tau sono stati associati ad una più alta probabilità di presentare deliri. Questo risultato, come per il sintomo Euforia, non è considerabile totalmente affidabile in quanto i soggetti che presentano Deliri sono solamente 7 su 506. Quindi, seppure l'associazione tra minore livello di p-tau e presenza del sintomo sia in contrasto con la letteratura, si deve tenere in considerazione la numerosità del campione sintomatico che potrebbe incidere in maniera decisiva sul potere statistico dell'analisi.

5.3 Predittori di conversione in demenza

Le associazioni evidenziate tra i fattori biologici ApoE ϵ 4, p-Tau e t-Tau e i sintomi neuropsichiatrici Agitazione e aggressività, Ansia e Deliri e suggeriscono che un paziente che presenta questi biomarcatori potrebbe sviluppare, con maggior probabilità, tali sintomi neuropsichiatrici.

È stato quindi necessario indagare se questi sintomi fossero correlati al rischio di conversione in demenza, in quanto, come precedentemente citato, psicosi e cluster di sintomi affettivi al momento della diagnosi sono stati associati a una rapida progressione della demenza (Edwin et al., 2021).

Utilizzando la regressione di Cox si è indagato il contributo relativo dei sintomi neuropsichiatrici associati a biomarcatori per l'AD alla predizione del rischio di conversione in demenza.

Nella prima parte di analisi, un maggior rischio di conversione in demenza risulta associato ad un maggior livello di scolarità ad un minor punteggio al Test Mini Mental State Examination, ad un livello di β -amiloide ($A\beta$) più basso e ad un punteggio nell'NPI totale al netto dei sintomi presi in considerazione più alto.

In uno studio di Wilson et al. (2019) risultava che, contrariamente all'ipotesi della riserva cognitiva, un livello di istruzione più elevato fosse associato a un esordio precoce di declino cognitivo (Wilson et al., 2019). Quindi, anche nel nostro campione, si può affermare che gli anni di scolarità non contribuiscano in modo significativo alla riserva cognitiva.

Al contrario, il punteggio al MMSE, molto diverso tra la popolazione con MCI e quella di controllo conferma che un maggior declino nelle capacità cognitive predica una maggior probabilità di conversione in demenza.

L'associazione con un basso livello di $A\beta$ conferma ciò che riporta la letteratura, ovvero che un maggior deposito di amiloide corticale indichi un maggior declino cognitivo e la probabile presenza di demenza (G. Chen et al., 2017).

Inoltre, la presenza dei Sintomi Neuropsichiatrici Agitazione e aggressività e Ansia risulta associata ad un maggior rischio di conversione in demenza.

Il modello inclusivo dei soli punteggi NPI residui ha evidenziato che nessuna variabile risulta associata al rischio di conversione in demenza. Quindi, seppure il punteggio NPI residuo risulti sempre associato alla presenza/assenza dei sintomi, non è utilizzabile come dato per la previsione di conversione in demenza.

Il modello inclusivo dei singoli sintomi neuropsichiatrici, tuttavia, ha mostrato che i sintomi neuropsichiatrici Deliri e Agitazione e aggressività risultano associati a un maggior rischio di conversione in demenza. Al contrario, l'Ansia non emerge come predittore significativo del rischio di conversione in demenza.

Nonostante questi risultati, si deve sempre fare riferimento alla numerosità dei soggetti che presentano questi sintomi. Solamente 7 soggetti presentano Deliri, 74 Ansia e 85 Agitazione e aggressività. Fare affermazioni di tipo predittivo su campioni così piccoli rispetto alla popolazione totale (N=506) potrebbe essere fuorviante in quanto il potere statistico è probabilmente limitato dalla bassa prevalenza di NPS.

Ad ogni modo, il sintomo Deliri, come precedentemente citato, risulta essere associato ad un maggior rischio di conversione in demenza (Gallagher et al., 2017).

Inoltre, alcuni promettenti risultati associavano l'interazione tra ApoE $\epsilon 4$ e i sintomi Depressione e Apatia con un maggior rischio di conversione in demenza (Pink et al., 2015), nel caso di quest'analisi l'ApoE $\epsilon 4$ viene associata positivamente ad Agitazione e aggressività che a loro volta vengono associati ad un maggior rischio di conversione in demenza.

5.4 Limiti dello studio

È importante, per ogni risultato dell'elaborato, tenere presente che il questionario per i sintomi neuropsichiatrici (NPI-Q) viene compilato sulla base delle impressioni dei caregiver e, quindi, costituisce una valutazione soggettiva del profilo comportamentale dei pazienti. Molte domande risultano complesse per una persona che si prende cura del paziente, soprattutto se si tratta di un parente a stretto contatto quotidianamente, in quanto la sua valutazione potrebbe essere influenzata allo stress esperito.

Inoltre, come sottolineato in precedenza, la numerosità del campione per molti NPS non risulta sufficiente per un'analisi statisticamente potente. Data la grande varietà ed eterogeneità degli studi presenti in questo campo, saranno necessarie ulteriori ricerche.

6. Conclusioni

I risultati dello studio si dimostrano rilevanti, seppure presentino dei limiti e ci sia bisogno di ulteriori indagini.

Come ampiamente descritto nella discussione, si è dimostrato che la presenza di alcuni sintomi neuropsichiatrici oltre a risultare associata a fattori sociodemografici, da tenere in considerazioni come fattori di rischio, si rivela correlata a fattori biologici quali: T-tau, P-tau e ApoE4.

La conseguente analisi del rischio di conversione, conferma che la presenza di Agitazione e aggressività e Deliri aumenta il rischio di conversione in demenza.

Queste scoperte rappresentano quindi un passo importante per la prevenzione in pazienti con Mild Cognitive Impairment e ne aumentano la possibilità di diagnosi precoce; facilitando, inoltre, l'accesso a servizi appropriati che potrebbero alleviare il carico dei caregiver e migliorare la qualità della vita del paziente.

In conclusione, questi risultati incoraggiano possibili studi futuri a concentrarsi sull'associazione tra fattori biologici e sintomi neuropsichiatrici e sulla possibile conversione in demenza di pazienti con MCI.

Sarebbe interessante riuscire ad includere soggetti che presentano i fattori biologici di rischio associati ai sintomi neuropsichiatrici in studi longitudinali; introducendo attività riabilitative come la Stimolazione cognitiva così da verificare, attraverso valutazioni periodiche, se il rischio di conversione in demenza possa diminuire.

Bibliografia

- 2020 Alzheimer's disease facts and figures. (2020). *Alzheimer's and Dementia*, 16(3), 391–460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
- A.Showraki. (2019). *Cerebrospinal Fluid Correlates of Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease/Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review*. <https://doi.org/10.3233/JAD-190365>
- Aike, H. A. I. (1974). *A New Look at the Statistical Model Identification*.
- Anderson, N. D. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectrums*, 24(1), 78–87. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001347>
- Banning, L. C. P., Ramakers, I. H. G. B., Deckers, K., Verhey, F. R. J., & Aalten, P. (2019). Neuroscience and Biobehavioral Reviews Affective symptoms and AT (N) biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer ' s disease : A systematic literature review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 107(April), 346–359. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.014>
- Banning, L. C. P., Ramakers, I. H. G. B., Köhler, S., Bron, E. E., Verhey, F. R. J., de Deyn, P. P., Claassen, J. A. H. R., Koek, H. L., Middelkoop, H. A. M., van der Flier, W. M., van der Lugt, A., & Aalten, P. (2020). The Association Between Biomarkers and Neuropsychiatric Symptoms Across the Alzheimer's Disease Spectrum. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(7), 735–744. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.01.012>
- Barata, P. C., Holtzman, S., Cunningham, S., O'Connor, B. P., & Stewart, D. E. (2016). Building a definition of irritability from academic definitions and lay descriptions. *Emotion Review*, 8(2), 164–172. <https://doi.org/10.1177/1754073915576228>
- Beaudreau, S. A., & OHara, R. (2008). Late-life anxiety and cognitive impairment: A review. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(10), 790–803. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31817945c3>
- Bertens, D., Vos, S., Kehoe, P., Wolf, H., Nobili, F., Mendonça, A., Rossum, I. Van, Hort, J., Molinuevo, J. L., Heneka, M., Petersen, R., Scheltens, P., & Visser, P. J. (2019). *Use of mild cognitive impairment and prodromal AD / MCI due to AD in clinical care : a European survey*. 9, 1–12.
- Bessey, L. J., & Walaszek, A. (2019). Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Current Psychiatry Reports*, 21(8). <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1049-5>
- Burke, S. L., Hu, T., Fava, N. M., Li, T., Rodriguez, M. J., Katie, L., Burgess, A., Laird, A., & Program, D. (2020). *HHS Public Access*. 31(2), 1–24. <https://doi.org/10.1080/08952841.2018.1419476>.Sex
- Burkhard, P. R., Fournier, R., Mermillod, B., Krause, K., Bouras, C., & Irminger, I. (2004). *Cerebrospinal fluid tau and A b 42 concentrations in healthy subjects : delineation of reference intervals and their limitations*. 42(4), 396–407.
- Chen, T. Bin, Lee, Y. J., Lin, S. Y., Chen, J. P., Hu, C. J., Wang, P. N., & Cheng, I. H. (2019). Plasma A β 42 and Total Tau Predict Cognitive Decline in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Scientific Reports*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50315-9>
- Chen, G., Xu, T., Yan, Y., Zhou, Y., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta : structure , biology and structure-based therapeutic development. *Nature Publishing Group*, 38(9), 1205–1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>

- Chertkow, H., Feldman, H. H., Jacova, C., & Massoud, F. (2013). *Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer 's disease and vascular cognitive impairment : consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia*. 5(Suppl 1), 1–8.
- Chiotis, K., Saint-aubert, L., Savitcheva, I., Jelic, V., Andersen, P., Jonasson, M., Eriksson, J., & Lubberink, M. (2016). Imaging in-vivo tau pathology in Alzheimer 's disease with THK5317 PET in a multimodal paradigm. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 1686–1699. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3363-z>
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D., & Gershon, S. (1986). Age-Associated Memory Impairment: Proposed Diagnostic Criteria and Measures of Clinical Change—Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental Neuropsychology*, 2(4), 261–276. <https://doi.org/10.1080/87565648609540348>
- Cummings, J. (2020). *The Neuropsychiatric Inventory : Development and Applications*. 33(2), 73–84. <https://doi.org/10.1177/0891988719882102>
- Cummings, J. L. (1997). *The Neuropsychiatric Inventory : Assessing psychopathology in dementia patients*.
- Cummings, J. L., Ketchel, P., Ed, M., Shelley, T., Lopez, O. L., & Dekosky, S. T. (2000). *Validation of the NPI-Q, a Brief Clinical Form of the Neuropsychiatric Inventory*. 233–239.
- Duara, R., Loewenstein, D. A., Wright, C., Crocco, E., & Varon, D. (2013). Mild Cognitive Impairment. *Dementia, April*, 77–95. <https://doi.org/10.1002/9781118656082.ch6>
- Duong, S., Patel, T., & Chang, F. (2017). Dementia: What pharmacists need to know. *Canadian Pharmacists Journal*, 150(2), 118–129. <https://doi.org/10.1177/1715163517690745>
- Edwin, T. H., Strand, B. H., Persson, K., Engedal, K., Selbæk, G., & Knapskog, A. B. (2021). Neuropsychiatric symptoms and comorbidity: Associations with dementia progression rate in a memory clinic cohort. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36(6), 960–969. <https://doi.org/10.1002/gps.5500>
- Fornazzari, L. (2001). Mild cognitive impairment. *Behavioral Neurology in the Elderly*, 279–286. <https://doi.org/10.2298/sarh0908434p>
- Gabelli, C., & Codemo, A. (2015). *Gender differences in cognitive decline and Alzheimer 's disease*. June, 21–28.
- Gallagher, D., Fischer, C. E., & Iaboni, A. (2017). Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: An Update on Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance. *Canadian Journal of Psychiatry*, 62(3), 161–169. <https://doi.org/10.1177/0706743716648296>
- Germain, S. (2009). *Does Cognitive Impairment Influence Burden in Caregivers of Patients with Alzheimer 's Disease ?* May. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1016>
- Giau, V. Van, Bagyinszky, E., & An, S. S. A. (2019). *Potential Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment*.
- Hansson, O., Seibyl, J., Stomrud, E., Zetterberg, H., John, Q., Bittner, T., Lifke, V., Corradini, V., Eichenlaub, U., Buck, K., Zink, K., Rabe, C., Blennow, K., Leslie, M., Clinic, M., Haven, N., Square, Q., Gmbh, R. D., Gmbh, R. D., & International, R. D. (2019). *CSF biomarkers of Alzheimer 's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts*. 14(11), 1470–1481. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.01.010>.CSF

- J.L. Cummings. (1994). The Neuropsychiatric Inventory : Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *NEUROLOGY* 1994;44:2308-2314, December.
- J Koppel, C Acker, P. D. (2014). *Psychotic Alzheimer's disease is associated with gender-specific tau phosphorylation abnormalities*. 35(9), 2021–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.003>.Psychotic
- Jagust, W. (2008). *Alzheimer's disease neuroimaging protocol (adni)*.
- Kaufers, D. I., Cummings, J. L., Christine, D., Bray, T., Castellon, S., Masterman, D., MacMillan, A., Ketchel, P., & DeKosky, S. T. (1998). Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: The neuropsychiatric inventory caregiver distress scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(2), 210–215. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb02542.x>
- KRAL, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86, 257–260.
- Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment: A Clinical Review. *Expert Rev Neurother*, 27(4), 590–609. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13806>.The
- Levy, R. (1994). Report Aging-Associated Cognitive Decline. *International Psychogeriatrics*, 6(1), 63–68. <https://doi.org/10.1017/S1041610294001626>
- Liguori, C., Nuccetelli, M., Izzi, F., Sancesario, G., Romigi, A., Martorana, A., Amoroso, C., Bernardini, S., Grazia, M., Biagio, N., & Placidi, F. (2016). Neurobiology of Aging Rapid eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-A cerebrospinal- fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer ' s disease. *Neurobiology of Aging*, 40, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.007>
- Lu, Y., Liu, C., Yu, D., Fawkes, S., Ma, J., Zhang, M., & Li, C. (2021). Prevalence of mild cognitive impairment in community-dwelling Chinese populations aged over 55 years: a meta-analysis and systematic review. *BMC Geriatrics*, 21(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01948-3>
- Mak, E., Gabel, S., Mirette, H., Su, L., Williams, G. B., Waldman, A., Wells, K., Ritchie, K., Ritchie, C., John, P., Foundation, O. B., & Psychiatry, A. (2017). *Structural neuroimaging in preclinical dementia : From microstructural deficits and grey matter atrophy to macroscale connectomic changes*. 35, 250–264. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.001>
- Mallo, S. C., Valladares-rodriguez, S., Facal, D., Lojo-seoane, C., Fernández-iglesias, M. J., & Pereiro, A. X. (2019). *Neuropsychiatric symptoms as predictors of conversion from MCI to dementia : a machine learning approach*. <https://doi.org/10.1017/S1041610219001030>
- Martin, E., & Velayudhan, L. (2020). Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: A Literature Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 49(2), 146–155. <https://doi.org/10.1159/000507078>
- Mattsson, N., Smith, R., Strandberg, O., & Palmqvist, S. (2018). *Comparing F-AV-1451 with CSF t-tau and p-tau for diagnosis of Alzheimer disease*. 0. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004887>
- Mckhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., 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*, 7(3), 263–269.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>

National Alzheimer ' s Project Act (NAPA) The information that follows was included as an attachment to an email submitted by the public . For more information about NAPA , visit the NAPA website at : (n.d.).

Nerg, O., & Koivisto, A. M. (2012). *brain biopsy findings CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings.*

<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563bd0>

Ng, K. P., Chiew, H., Rosa-Neto, P., Kandiah, N., Ismail, Z., & Gauthier, S. (2021). Associations of AT(N) biomarkers with neuropsychiatric symptoms in preclinical Alzheimer's disease and cognitively unimpaired individuals. *Translational Neurodegeneration, 10*(1). <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00236-3>

Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., Hölttä, M., Rosén, C., & Olsson, C. (2016). *Articles CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer ' s disease : a systematic review and meta-analysis.* *4422*(16), 1–12. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)

Petersen, R C. (2010). *Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men The Mayo Clinic Study of Aging.* 889–897.

Petersen, R C, Donohue, M. C., Gamst, A. C., Harvey, D. J., Jack, C. R., Jagust, W. J., & Toga, A. W. (2010). *Alzheimer ' s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) Clinical characterization.* 201–209.

Petersen, Ronald C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G. S., Marson, D., Pringsheim, T., Day, G. S., Sager, M., Stevens, J., & Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment report of the guideline development, dissemination, and implementation. *Neurology, 90*(3), 126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>

Petersen, Ronald C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., Smith, G. E., & Jack, C. R. (2009). Mild cognitive impairment: Ten years later. *Archives of Neurology, 66*(12), 1447–1455. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.266>

Pink, A., Machulda, M. M., Krell-roesch, J., Knopman, D. S., Acosta, J. I., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., Mielke, M. M., & Petersen, R. C. (2015). *Neuropsychiatric symptoms, APOE e4, and the risk of incident dementia.*

Pinto, T. C. C., Machado, L., Bulgacov, T. M., Rodrigues-Júnior, A. L., Costa, M. L. G., Ximenes, R. C. C., & Sougey, E. B. (2019). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *International Psychogeriatrics, 31*(4), 491–504. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001370>

Prinelli, F., Jesuthasan, N., Severgnini, M., Musicco, M., Adorni, F., Correa Leite, M. L., Crespi, C., & Bernini, S. (2020). Exploring the relationship between Nutrition, gUT microbiota, and BRain AgINg in community-dwelling seniors: The Italian NutBrain population-based cohort study protocol. *BMC Geriatrics, 20*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01652-2>

Rabinovici, G. D., Gatsonis, C., Apgar, C., Chaudhary, K., Gareen, I., Hanna, L., Hendrix, J., Hillner, B. E., Olson, C., Lesman-segev, O. H., Romanoff, J., Siegel, B. A., Whitmer, R. A., & Carrillo, M. C. (2019). *Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia.* *94158*(13), 1286–1294.

<https://doi.org/10.1001/jama.2019.2000>

- Radue, R., Walaszek, A., & Asthana, S. (2019). Neuropsychiatric symptoms in dementia. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 167). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00024-8>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Kluger, A., Franssen, E., Wegiel, J., & De Leon, M. J. (2008). Mild cognitive impairment (MCI): A historical perspective. *International Psychogeriatrics*, *20*(1), 18–31. <https://doi.org/10.1017/S1041610207006394>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Leon, M. J. De, Sinaiko, E., Franssen, E., Kluger, A., Mir, P., Borenstein, J., George, A. E., Shulman, E., Steinberg, G., & Cohen, J. (1988). *stage-specific behav and cog in vivo changes AAMI. 114*, 101–114.
- Roalf, D. R., Moberg, P. J., Xie, S. X., Wolk, D. A., Moelter, S. T., & Arnold, S. E. (2013). Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimer's and Dementia*, *9*(5), 529–537. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.10.001>
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Tangalos, E. G., Ivnik, R. J., Rocca, W. A., & Petersen, R. C. (2012). The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: The Mayo Clinic study of aging. *Neurology*, *78*(5), 342–351. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182452862>
- Rosebud Roberts, D. S. K. (2013). About the LOCAH Project. *Nih*, *29*(4), 1–19.
<https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>.Classification
- Scaricamazza, E., Colonna, I., Sancesario, G. M., Assogna, F., Orfei, M. D., Franchini, F., Sancesario, G., Mercuri, N. B., & Liguori, C. (2019). *Neuropsychiatric symptoms differently affect mild cognitive impairment and Alzheimer ' s disease patients : a retrospective observational study. 1377–1382.*
- Shanna L. Burkea, Peter Maramaldib,c,d, Tamara Cadetb,c, and W. K. (2016). Neuropsychiatric symptoms and Apolipoprotein E: Associations with eventual Alzheimer's disease development. *Physiology & Behavior*, *176*(1), 100–106.
<https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.04.006>.Neuropsychiatric
- Shaw, L. M., Vanderstichele, H., Knapik-czajka, M., Clark, C. M., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Blennow, K., Soares, H., Simon, A., Lewczuk, P., Dean, R., Siemers, E., Potter, W., & Lee, V. M. (2009). *Cerebrospinal Fluid Biomarker Signature in Alzheimer ' s Disease Neuroimaging Initiative Subjects. 403–413.* <https://doi.org/10.1002/ana.21610>
- Smith, E. E. (2017). *Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. May, 1059–1068.* <https://doi.org/10.1042/CS20160607>
- Somme, J., Fernandez-MartÃ-nez, M., Molano, A., & Jose Zarranz, J. (2013). Neuropsychiatric Symptoms in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Increased Risk and Faster Progression to Dementia. *Current Alzheimer Research*, *10*(1), 86–94.
<https://doi.org/10.2174/156720513804871453>
- Spector, A., Woods, B., & Orrell, M. (2008). Cognitive stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *8*(5), 751–757.
<https://doi.org/10.1586/14737175.8.5.751>
- Terzaghi, E. S. M., Zucchella, C. P. C., & Manni, E. Z. R. (2007). *Hallucinations and sleep – wake cycle in Alzheimer ' s disease : a questionnaire-based study in 218 patients. 96–99.* <https://doi.org/10.1007/s10072-007-0794-0>
- Troyer, A. K., Murphy, K. J., Anderson, N. D., Moscovitch, M., & Craik, F. I. M. (2008). Changing everyday memory behaviour in amnesic mild cognitive impairment: A

randomised controlled trial. *Neuropsychological Rehabilitation*, 18(1), 65–88.
<https://doi.org/10.1080/09602010701409684>

- Trzepacz, P. T., Hochstetler, H., Wang, S., Walker, B., & Saykin, A. J. (2015). Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatrics*, 15(1), 1–9.
<https://doi.org/10.1186/s12877-015-0103-3>
- Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C., Harvey, D., Jack, C. R., Jagust, W., Morris, J. C., Petersen, R. C., Saykin, A. J., Shaw, L. M., Toga, A. W., & Trojanowski, J. Q. (2017). Recent publications from the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative: Reviewing progress toward improved AD clinical trials. *Alzheimer’s and Dementia*, 13(4), e1–e85. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.11.007>
- Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Nigal, J., Cedarbaum, J., Donohue, M. C., Green, R. C., Harvey, D., Jagust, W., Morris, J. C., Petersen, R. C., Andrew, J., Shaw, L., Thompson, P. M., Toga, A. W., Trojanowski, J. Q., Francisco, S., Francisco, S., ... Genetics, M. (2016). *Impact of the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, 2004 to 2014*. 11(7), 865–884. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.04.005>. Impact
- Wiels, W. A., Wittens, M. M. J., Zeeuws, D., Baeken, C., & Engelborghs, S. (2021). Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment and Dementia Due to AD: Relation With Disease Stage and Cognitive Deficits. *Frontiers in Psychiatry*, 12(August), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.707580>
- Wilson, R. S., Yu, L., Lamar, M., Schneider, J. A., & Boyle, P. A. (2019). *Education and cognitive reserve in old age*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007036>
- Wolinsky, D., Drake, K., & Bostwick, J. (2018). Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer’s Disease. *Current Psychiatry Reports*, 20(12). <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0978-8>