



# UNIVERSITÀ DI PARMA

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA**

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

**L'IMPATTO DELLE LESIONI IPERINTENSE DELLA SOSTANZA BIANCA  
SULLA SEVERITÀ DEI SINTOMI COGNITIVI E COMPORTAMENTALI  
NELLA FASE PRODROMICA DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER**

**Relatrice:**

**Prof.ssa Annalena Venneri**

**Laureanda:**

**Silvia Rubiu 324787**

**ANNO ACCADEMICO 2022 - 2023**



## INDICE

<b>Introduzione</b>	<b>5</b>
<b>1. La Malattia di Alzheimer</b>	<b>6</b>
1.2 Epidemiologia	6
1.3 Fattori di rischio	7
1.4 Eziopatogenesi	9
1.5 Genetica	14
1.6 Profilo clinico	17
1.7 Diagnosi	19
1.7.1 Screening	23
1.7.2 Imaging	27
1.7.3 Biomarkers	30
<b>2. Mild Cognitive Impairment</b>	<b>34</b>
2.1 Definizione	34
2.2 Profilo clinico	34
2.3 Predisposizione / rischio	38
<b>3. White Matter Hyperintensities</b>	<b>39</b>
3.1 Definizione	39
3.2 Correlazione con deficit cognitivi	40
3.3 Correlazione con la malattia di Alzheimer	42
3.4 Ipotesi	43
<b>4. Obiettivo dello studio</b>	<b>45</b>
4.1 Materiali e metodi	46
4.2 Risultati	48
4.2.1 Analisi descrittiva del campione	48
4.2.2 Analisi statistica	68
<b>5. Discussione</b>	<b>76</b>
<b>5.1 Limiti</b>	<b>89</b>
<b>5.2 Conclusioni</b>	<b>90</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>93</b>
<b>Sitografia</b>	<b>121</b>

## **Abstract**

**Introduzione:** circa il 60% delle demenze è rappresentato dalla malattia di Alzheimer. È importante diagnosticare la malattia nella fase di Mild Cognitive Impairment (MCI) in cui si evidenzia un lieve deterioramento cognitivo su più domini. Per questo si studia la neurodegenerazione alla base della sintomatologia, che sembra dovuta ai depositi di beta amiloide e tau; molti studi indagano la presenza di altri fattori, tra cui le White Matter Hyperintensities (WMH).

**Obiettivo:** comprendere l'impatto delle WMH sulle funzioni cognitive e sui sintomi comportamentali nella fase prodromica della malattia di Alzheimer.

**Metodi:** è stata svolta un'analisi statistica sul database dell'Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) prendendo in esame i soggetti con MCI e suddividendo il campione in base ai volumi di WMH.

**Risultati:** i dati raccolti sono concordi con le evidenze in letteratura. È emerso che la presenza di volumi maggiori di WMH aumenta la probabilità di avere una diagnosi di MCI. La compromissione dovuta alle WMH è stata evidenziata nei domini della memoria, delle funzioni esecutive e del linguaggio, ma è di pari entità sia nei controlli sia nei soggetti con MCI. Mentre non sembra esserci relazione con i sintomi comportamentali e con le funzioni visuospatiali.

**Conclusioni:** questi risultati consolidano l'importanza delle WMH come indicatori della compromissione delle condizioni cognitive e della relazione che le iperintensità hanno con la malattia di Alzheimer.

## **Abstract**

**Introduction:** Approximately 60% of dementia cases are represented by Alzheimer's disease. It is important to diagnose the disease in the Mild Cognitive Impairment (MCI) phase, characterized by mild cognitive decline across multiple domains. Therefore, research focuses on the neurodegeneration underlying the symptoms, which appear to be due to deposits of beta-amyloid and tau; many studies investigate the presence of other factors, including White Matter Hyperintensities (WMH).

**Objective:** To understand the impact of WMH on cognitive functions and behavioral symptoms in the prodromal phase of Alzheimer's disease.

**Methods:** A statistical analysis was conducted on the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database, examining subjects with MCI and dividing the sample based on WMH volumes.

**Results:** The collected data are consistent with existing literature evidence. It has been revealed that the presence of larger volumes of WMH increases the likelihood of receiving a diagnosis of MCI. Impairment due to WMH has been highlighted in the domains of memory, executive functions, and language, but it is of equal magnitude in both controls and subjects with MCI. There doesn't appear to be a relationship with behavioral symptoms and visuospatial functions.

**Conclusions:** These results consolidate the importance of WMH as indicators of compromised cognitive conditions and the relationship that hyperintensities have with Alzheimer's disease.

# Introduzione

Il disturbo neurocognitivo maggiore, meglio noto come demenza, è un insieme di sintomi che interferisce con le attività della vita quotidiana e con le abilità sociali; i processi più comunemente colpiti sono: memoria, comportamento (come irritabilità e ansia), linguaggio, ragionamento, emozioni, giudizio (World Alzheimer report, 2021). Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2020 si contavano circa 50 milioni di persone affette da demenza nel mondo, e si prevede che questo numero raddoppi ogni 20 anni. Attualmente si stima che nel mondo vi siano oltre 55 milioni di persone affette da demenza. Il numero di individui colpiti è destinato a salire a 139 milioni entro il 2050, con l'aumento più significativo nei paesi a basso e medio reddito (World Alzheimer report, 2021).

Tra le varie cause possibili della demenza la più comune nelle persone con più di 65 anni è la malattia di Alzheimer, che ne rappresenta circa il 60% (Kalaria et al., 2008), e che, brevemente, si distingue dalle altre tipologie di demenza per la presenza di proteine beta-amiloide e tau; queste accumulandosi a livello cerebrale vanno ad ostacolare le funzioni cognitive sopracitate (Bloom, 2014); probabilmente la patologia ha un'origine multifattoriale ed evolve lungo un continuum che da MCI (Mild Cognitive Impairment) prosegue in demenza, fino ad arrivare alla perdita dell'indipendenza e alla morte. (Vermunt et al., 2019; Sperling et al., 2011).

# 1. La Malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer (AD) rappresenta un grave problema di salute pubblica a livello globale. La sua comprensione è fondamentale per una diagnosi tempestiva e per lo sviluppo di trattamenti mirati. Per questo la ricerca continua a indagare l'eziopatogenesi e i fattori genetici coinvolti nella malattia al fine di sviluppare nuove strategie terapeutiche (World Alzheimer report, 2021).

L'AD è una malattia neurodegenerativa cronica e progressiva caratterizzata da un graduale deterioramento cognitivo e funzionale, colpisce principalmente gli anziani, anche se possono verificarsi casi precoci nella vita adulta. (Rujeedawa et al., 2021).

## 1.2 Epidemiologia

L'AD rappresenta una sfida significativa per la salute pubblica a livello globale, in quanto colpisce un numero sempre maggiore di persone, soprattutto nei paesi ad alta prevalenza di popolazione anziana.

L'AD costituisce la forma più comune di demenza, rappresentando circa il 60-70% dei casi totali, sia l'incidenza che la prevalenza di questa patologia tendono ad aumentare con l'età, in particolare la prevalenza si fa significativa dopo i 65 anni (Kalaria et al., 2008).

La prevalenza della malattia di Alzheimer in Europa è stata stimata al 5,05%. Uno studio europeo (Niu et al., 2017) riportava che la prevalenza negli uomini era del 3,31% e nelle donne era del 7,13; mentre l'incidenza della malattia di Alzheimer era di 11,08 nuovi casi su 1000 persone all'anno. Scomposta per sesso, era di 7,02/1000 persone-anno negli uomini e di 13,25/1000 persone-anno nelle donne.

Una metanalisi del 2010 condotta in Cina nel 2010 riportava tassi di incidenza di 6,25 nuovi casi per 1000 persone-anno (Chan et al., 2013).

L'incidenza e la prevalenza di ADRD (Alzheimer's Disease and Related Dementias) possono variare a seconda della densità di popolazione che varia tra città metropolitane, cittadine e contesti rurali. In particolare uno studio (Rahman et al., 2021) ha esaminato i tassi di incidenza e prevalenza dell'ADRD in questi diversi contesti analizzando le differenze nei tassi di sopravvivenza. I risultati hanno rilevato che l'incidenza di ADRD, aggiustata per il rischio, era più alta nelle aree rurali rispetto a quelle metropolitane, nonostante vi fosse una minore prevalenza. Questo potrebbe essere dovuto a una combinazione di fattori, come la mancanza di accesso a strutture mediche specializzate, la carenza di personale sanitario qualificato o la mancanza di consapevolezza della malattia nella comunità. Inoltre, lo studio ha evidenziato che i residenti delle aree metropolitane hanno sperimentato una sopravvivenza più lunga rispetto a quelli delle aree rurali. Ciò potrebbe essere attribuito a una migliore disponibilità di cure specialistiche, maggiori risorse sanitarie e una maggiore consapevolezza della malattia nelle aree urbane.

### 1.3 Fattori di rischio

Tra individui sani non compromessi dal punto di vista cognitivo che risultano positivi ai biomarcatori per la malattia di Alzheimer possono essere identificati dei fattori di rischio per la progressione ad AD tra i quali (Dubois et al., 2021):

- età avanzata
- fragilità

- sesso femminile
- basso livello di istruzione
- mutazione di APOE ε4 in eterozigosi
- altri fattori di rischio poligenico
- storia familiare di AD
- disturbi oggettivi di memoria o declino cognitivo soggettivo
- entità delle lesioni encefaliche, specialmente ricercate tramite PET

I fattori di rischio dell'AD possono essere divisi in due categorie, fattori modificabili e non modificabili. Fino alla metà dei casi di AD può essere attribuibile a fattori di rischio modificabili (Barnes & Yaffe, 2011), per cui sarebbe opportuno concentrarsi su questi per poter prevenire lo sviluppo di questa patologia, tra questi si possono elencare (Atri, 2019):

- diabete;
- ipertensione;
- sindrome metabolica e obesità;
- poca attività fisica;
- fumo;
- basso livello di istruzione;
- dislipidemia;
- anomalie della respirazione durante il sonno (Weiner et al., 2017);
- danni cerebrovascolari o ictus;
- depressione in età avanzata;
- traumi cranici o lesioni cerebrali traumatiche;
- perdita dell'udito da adulti;
- bassa riserva cognitiva.

## 1.4 Eziopatogenesi

Si ritiene che le tipiche alterazioni istopatologiche dell'AD siano le placche extracellulari di proteina beta amiloide e i grovigli neurofibrillari intraneuronali dovuti all'iperfosforilazione della proteina tau (Hane et al., 2017).

Nella revisione di Zhou et al. del 2021 è stato riassunto il processo patologico alla base della malattia di Alzheimer.

La beta amiloide viene generata a partire dalla proteina transmembrana precursore dell'amiloide (APP), attraverso un clivaggio operato dalla  $\beta$ -secretasi e successivamente dalla  $\gamma$ -secretasi; questo processo genera una  $A\beta$  con una lunghezza variabile di peptidi da 39 a 43 amminoacidi, le cui forme principali sono  $A\beta_{40}$  e  $A\beta_{42}$ . Una volta generato, il peptide di  $A\beta$  subisce cambiamenti conformazionali che da monomero lo trasformano in fibrille insolubili ripiegate in foglietti  $\beta$ . Tra le isoforme, la  $A\beta_{42}$ , è quella più suscettibile a formare placche nel cervello degli individui affetti da AD.

In particolare sono stati studiati i depositi di  $A\beta$  nel cervello di soggetti sani e con AD in diverse fasi, per indagarne la progressione (Thal et al., 2002). Le differenze emerse hanno fatto sì che si potessero individuare 5 fasi distinte in cui le regioni cerebrali venivano coinvolte in maniera gerarchica: nella prima fase i depositi sono stati individuati nella neocorteccia frontale, parietale, temporale o occipitale; nella seconda, oltre a questi, la  $A\beta$  appare nella regione entorinale, in CA1 e nella corteccia insulare, in alcuni casi nell'amigdala, nel giro del cingolo, nella regione presubicolare, nello strato molecolare della fascia dentata, nella frontale, parietale, temporale e occipitale; nella terza fase si aggiungono le regioni sottocorticali, quindi nucleo caudato, putamen, claustrum, nuclei basali del prosencefalo, substantia innominata, talamo, ipotalamo, nucleo abenulare laterale e sostanza bianca; in

alcuni dei casi studiati in questa fase la beta amiloide compare anche all'interno del grigio centrale nel mesencefalo, nei collicoli superiori e inferiori, in CA4, nel nucleo rosso e nel nucleo subtalamico; la fase 4 interessa anche il nucleo olivare inferiore, la formazione reticolare del midollo allungato e la sostanza nera, in questa fase sono costanti nei soggetti studiati i depositi in CA4, grigio centrale del mesencefalo, collicoli superiori e inferiori e nucleo rosso; nella quinta e ultima fase di amiloidosi vengono intaccati anche la formazione reticolare del ponte, i nuclei pontini, i nuclei del rafe (centrale e dorsale), il locus coeruleus, i nuclei parabrachiali, il nucleo tegmentale dorsale, il nucleo reticolotegmentale del ponte e il cervelletto.

Questo studio ipotizza anche che alcune regioni avrebbero una suscettibilità differente nel sviluppare depositi di A $\beta$ , in particolare la neocorteccia è sempre la prima regione interessata nel soggetto ancora non demente, questa dimostrerebbe quindi una suscettibilità maggiore (Thal et al., 2002). Inoltre tutte le regioni che vengono colpite successivamente ricevono afferenze da regioni in cui c'è già amiloidosi ma con tempistiche differenti e questo andrebbe a favore dell'ipotesi della suscettibilità variabile (Thal et al., 2002).

Questa stadiazione sembra inoltre correlata con la manifestazione clinica della demenza, ma tolti gli effetti di età e grovigli neurofibrillari (responsabili insieme del 27.2% della variabilità) i depositi di A $\beta$  rappresentano solo il 2.9% della variabilità (Gold et al., 2001).

La formazione di placche senili da parte della A $\beta$  fibrillare non è l'unica componente patogenetica, infatti anche gli oligomeri solubili essendo tossici compromettono la plasticità sinaptica (Campioni et al., 2010).

In seguito al deterioramento dei meccanismi regolatori cerebrali la beta amiloide si accumula e diffonde anche nel liquido cerebrospinale e nel plasma (Cirrito et al., 2003). L'ipotesi patogenetica della beta amiloide è stata descritta negli anni 80 (Glenner & Wong, 1984) ed è stata spesso criticata.

Ci sono dei risultati contrastanti sul fatto che questo meccanismo possa indurre o meno la malattia di Alzheimer in quanto sembra che la correlazione tra i deficit cognitivi e il grado di deposizione dell'amiloide sia bassa, seppur presente; a sostegno di ciò è possibile citare il fatto che la diffusione delle placche avviene anche nel cervello di persone sane, per cui la A $\beta$  potrebbe non essere sufficiente per causare da sola la patologia (Dubois et al., 2021).

In realtà è stata evidenziata una forte correlazione tra la sintomatologia e il carico di deposizione di A $\beta$  negli stadi precoci o minimamente sintomatici dell'AD, ma non negli stadi successivi di deterioramento cognitivo (Hane et al., 2017), suggerendo che i trattamenti anti-amiloide dovrebbero essere somministrati molto precocemente nella malattia per ridurre al minimo il danno neuronale e la perdita di connessioni sinaptiche.

Un'altra componente neuropatologica è rappresentata dai grovigli neurofibrillari (NFT) e dai filamenti elicoidali appaiati (PHF) composti da proteina Tau aggregata (Grundke-Iqbal et al., 1986).

La proteina Tau è codificata dal gene MAPT, situato sul cromosoma 17, ed è presente in sei isoforme principali (Neve et al., 1986).

La proteina tau ha un ruolo importante nel trasporto assonale e nella crescita dei neuriti (stabilizza i microtubuli e ne promuove l'assemblamento) e la sua

fosforilazione regola l'attività e la riorganizzazione del citoscheletro nei neuroni (Wang & Mandelkow, 2015).

Se la fosforilazione non avviene nel modo corretto ne deriva la formazione di fibrille insolubili denominate filamenti elicoidali accoppiati (PHF), costituite da un core ripiegato in filamenti beta e un cappotto polipeptidico a due strati che ne media l'adesività (Wegmann et al., 2012).

Tra le fosfatasi implicate nel processo di fosforilazione la PP2A è la responsabile di circa il 70% dell'attività a livello encefalico, e la sua attività è ridotta nell'AD (Gong et al., 1993).

L'iperfosforilazione della tau può indurre patologia attraverso altri meccanismi. Innanzitutto la sua iperfosforilazione e conseguente missorting dagli assoni al compartimento somatodendritico può causare disfunzione sinaptica. In secondo luogo, la fosforilazione della tau può alterarne i meccanismi di degradazione e il suo troncamento da parte delle proteasi. Inoltre si ritiene che l'iperfosforilazione della tau né aumenti di per sé la sua capacità di aggregazione (Wang & Mandelkow, 2015). Modifiche post-traduzionali non enzimatiche, tra cui glicazione, deamidazione e isomerizzazione, vengono rilevati nella tau costituente i filamenti elicoidali ma non nella tau normale. Tutte queste modifiche possono facilitare l'aggregazione tau. Nel cervello umano con AD, il missorting di tau all'interno dei dendriti rappresenta uno dei primi segni di neurodegenerazione (Wang & Mandelkow, 2015).

Una volta che si formano i PHF questi acquisiscono una capacità di diffusione simil prionica, andando a propagarsi in maniera autonoma verso regioni collegate anatomicamente (Holmes & Diamond, 2014).

Sebbene nei pazienti AD sia stata dimostrata una correlazione maggiore con il declino cognitivo della patologia Tau rispetto alla patologia dell'amiloide, non tutte le

aree cerebrali sembrano risentirne allo stesso modo: infatti l'accumulo della Tau a livello della corteccia entorinale e del lobo temporale mediale potrebbe non compromettere le funzioni cognitive (Schwarz et al., 2016).

Oltre a queste componenti patogenetiche la tossicità prodotta dalla A $\beta$  porta anche alla formazione di neuriti distrofici, alla disfunzione metabolica neuronale e all'attivazione delle cellule gliali (Zhou et al., 2021). L'accumulo di microglia attivata e di astrociti reattivi è comune nel cervello dei pazienti con AD (Hu et al., 2014).

In particolare la microglia associata a malattia (DAM) ha un ruolo nella fagocitosi, nel metabolismo lipidico e nella captazione della A $\beta$  nei pazienti AD (Meda et al., 2001).

Gli astrociti hanno un compito importante nell'omeostasi del sistema nervoso e rispondono alla neurodegenerazione e all'infiammazione; gli astrociti reattivi contribuiscono alla clearance gliale di A $\beta$  attraverso l'efflusso nella barriera ematoencefalica, l'assorbimento grazie al recettore dell'APOE (LRP1) e la degradazione proteolitica (Ries & Sastre, 2016).

Sono attualmente oggetto di studio le disfunzioni di queste vie metaboliche di varie popolazioni cellulari in regioni specifiche, e di quanto questi cambiamenti possano essere indicativi di neurodegenerazione associata all'AD (Zhou et al., 2021).

## 1.5 Genetica

La genetica rappresenta una percentuale importante dei fattori di rischio per la malattia di Alzheimer. Studi recenti dimostrano che il rischio di insorgenza di AD a esordio tardivo è poligenico e che ci sono molti altri geni di suscettibilità oltre al più noto APOE che contribuiscono alla sua patogenesi (Atri, 2019).

È noto che il contributo genetico che correla maggiormente con il rischio di sviluppare AD è rappresentato dal gene dell'apolipoproteina E (APOE), situato sul cromosoma 19 (Moreno-Grau et al., 2018).

Nel cervello sano, l'APOE è espresso e secreto prevalentemente dagli astrociti e, in misura minore, dalle microglia. La maggior parte dell'APOE cerebrale viene internalizzato tramite recettori come la proteina 1 correlata al recettore delle lipoproteine a bassa densità (LRP1), che è espressa in astrociti, neuroni, cellule muscolari lisce vascolari, cellule endoteliali e periciti. Nel cervello di pazienti affetti da malattia di Alzheimer, gli astrociti e la microglia reagiscono con le placche di A $\beta$  e con i grovigli neurofibrillari, attivando programmi trascrizionali (che includono la sovraregolazione dell'mRNA di APOE nella microglia e una down-regulation negli astrociti) che portano ad un'alterazione del metabolismo lipidico (Serrano-Pozo et al., 2021).

In particolare l'APOE ha tre polimorfismi:  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 e  $\epsilon$ 4, che hanno una frequenza nella popolazione mondiale rispettivamente di 1-5%, 50-90% e 5-35% (Atri, 2019).

I portatori dell'allele  $\epsilon$ 4 hanno una probabilità maggiore di sviluppare l'AD, il 40-65% delle persone con la malattia di Alzheimer sporadica ad esordio tardivo (late onset AD, LOAD) ha questo allele. Il rischio aumenta nelle donne, e nei portatori di due alleli  $\epsilon$ 4 in cui è da 8 a 12 volte maggiore (Atri, 2019).

Tuttavia essere portatori di  $\epsilon 4$  non implica la certezza di sviluppare la malattia, e d'altra parte non essere portatori di tale polimorfismo non significa azzerare la probabilità.

In particolare l'APOE  $\epsilon 4$  è stato associato al rischio di sviluppare Alzheimer sporadico ad esordio tardivo fino a 4 volte (Moreno-Grau et al., 2018; Weiner et al., 2017), ad una maggiore atrofia dell'ippocampo rispetto a chi non è portatore di questo allele, a cambiamenti morfologici dell'ippocampo sinistro e a tassi accelerati di atrofia delle aree limbiche e corticali (tra cui l'amigdala). Inoltre ci sono evidenze per cui individui con MCI positivi per l'APOE  $\epsilon 4$  sembrano progredire verso la demenza più velocemente rispetto a chi non è portatore di questo allele (Albert et al., 2011).

L'APOE interagisce direttamente con l'A $\beta$  sia solubile che fibrillare. Rispetto ad APOE3 e APOE2, APOE4 promuove l'impianto e l'aggregazione di A $\beta$  negli oligomeri e nelle fibrille e riduce la sua eliminazione dal fluido interstiziale, portando potenzialmente alla deposizione di A $\beta$  come placche amiloidi e angiopatia amiloide cerebrale (Serrano-Pozo et al., 2021).

Infatti esperimenti su topi transgenici knock-out per il gene APOE hanno dimostrato che l'allele  $\epsilon 4$ , rispetto al  $\epsilon 3$ , incrementa la quantità di depositi fibrillari di A $\beta$  nel cervello (Selkoe, 2005).

L'effetto di APOE4 subisce una differenziazione sulla base del sesso, essendo più forte nelle femmine che nei maschi. In particolare nelle femmine correla con un diffuso ipometabolismo cerebrale ed un assottigliamento corticale mentre nei maschi determina un rischio più elevato di microsanguinamenti corticali (Weiner et al., 2017).

L'1% delle persone con la malattia di Alzheimer presenta la variante familiare autosomica dominante ad esordio precoce, dovuta alla mutazione di un gene tra APP, PSEN1 (presenilina-1, la maggior parte dei casi) o PSEN2 (presenilina-2) (Weiner et al., 2017).

Questi geni sono coinvolti nella codifica di proteine che producono A $\beta$ 42, il componente tossico delle placche amiloidi. Tali mutazioni non per forza sono ereditarie, sono stati riportati anche dei casi sporadici, dovuti al verificarsi di una mutazione *de novo*. Sarebbe quindi preferibile parlare di forme autosomiche dominanti piuttosto che di "familiari".

In presenza di una forma autosomica dominante di AD lo sviluppo di MCI è molto probabilmente il prodromo della demenza AD (Albert et al., 2011).

Vari studi hanno portato alla scoperta di geni protettivi, tra cui (World Alzheimer report, 2021):

- APP (A6T3T) è una mutazione protettiva sia dall'AD che dal declino cognitivo;
- l'allele APOE2 sembra essere il fattore genetico con gli effetti maggiormente protettivi per LOAD (Moreno-Grau et al., 2018);
- la mutazione "Christchurch" di  $\epsilon$ 3 in omozigosi sembra essere protettiva anche con la presenza della mutazione PS1;
- Una variante di PLCG2 riduce il rischio di AD e di altre patologie neurodegenerative.

## 1.6 Profilo clinico

La definizione della malattia di Alzheimer ha subito molti cambiamenti da quando la patologia è stata descritta per la prima volta, inizialmente non con questo nome, da Alzheimer nel 1907, e continua ancora oggi a subire correzioni in quanto è sempre più ampia la ricerca nell'ambito e di conseguenza le nuove scoperte.

Nel 2018 il National Institute on Aging (NIA) degli Stati Uniti e l'Alzheimer's Association (AA) hanno proposto l'entità nosologica denominata "amyloid  $\beta$ , tau, neurodegeneration" (ATN) per la definizione e la diagnosi della malattia di Alzheimer (Jack et al., 2018).

Questa era una definizione puramente biologica che si basava esclusivamente sull'utilizzo di biomarcatori. Sebbene lo studio si prefiggesse solamente scopi di ricerca, esso ha generato dibattiti riguardo al suo utilizzo nella pratica clinica. Le conseguenze di questa definizione erano che, ad esempio, individui cognitivamente sani potevano avere positività ai biomarcatori sia della  $\beta$  amiloide che della tau, ma non sviluppare manifestazioni cliniche durante la loro vita. Inoltre, un pattern positivo di questi biomarcatori può essere osservato in altre malattie cerebrali in cui la malattia di Alzheimer è presente come comorbidità.

Sulla base di queste considerazioni nel 2021 l'International Working Group (Dubois et al., 2021) raccomandava che la diagnosi della malattia di Alzheimer dovesse essere clinico-biologica, ovvero richiedesse la presenza sia di un fenotipo clinico specifico dell'AD, sia di prove biomarcatorie della patologia (positività all'amiloide e alla tau).

Nonostante ciò in alcuni casi l'unica diagnosi definitiva può essere fatta solo attraverso l'esame neuropatologico post mortem (Mucke, 2009).

La sintomatologia clinica dell'Alzheimer varia in base allo stadio della malattia (Aisen et al., 2017).

Nelle fasi iniziali i pazienti possono sperimentare dimenticanze leggere e occasionali, difficoltà nel concentrarsi e nell'eseguire compiti complessi, i deficit cognitivi spesso esordiscono con l'interessamento della memoria episodica (Mormino et al., 2009).

La perdita della memoria per eventi recenti è seguita o accompagna sia le disfunzioni esecutive (ad esempio, compromissione di pianificazione ed anticipazione o fallimenti nei test di dual-tasking e di inibizione della risposta) che le difficoltà nel linguaggio e nel riconoscimento. Il deterioramento funzionale di solito si manifesta inizialmente con lievi deficit nelle attività complesse, come l'assunzione di farmaci, l'uso del telefono, le decisioni finanziarie, il rispetto degli appuntamenti e l'uso quotidiano della tecnologia (Jekel et al., 2015).

I sintomi neuropsichiatrici possono essere raggruppati in 5 gruppi principali che sono: depressione, apatia, alterazioni del sonno, agitazione psicomotoria e psicosi (Geda et al., 2013).

Man mano che la malattia progredisce, i sintomi diventano più evidenti e debilitanti, il malato diventa sempre più dipendente dai caregivers, la mobilità si riduce e possono comparire allucinazioni o convulsioni, fino ad arrivare ad uno stato di dipendenza completa dovuta a una grave compromissione funzionale sulla vita quotidiana con incapacità di portare a termine le attività di base, inclusa la cura di sé (Jack et al., 2018).

In media la morte avviene circa 8 anni dopo la presentazione dei primi sintomi (Jost et al., 1995 e Lane et al., 2018).

## 1.7 Diagnosi

La sindrome amnesica di tipo ippocampale (AD tipico) rappresenta uno dei fenotipi clinici più comuni associati alla malattia di Alzheimer, una patologia neurodegenerativa che ha impatti significativi sulla memoria e su altri domini cognitivi (Dubois et al., 2014).

Secondo il consensus per la diagnosi post mortem della malattia di Alzheimer, ad opera dell'Institute Working Group (Hyman et al., 1997), per la diagnosi è necessaria la presenza contemporanea di un fenotipo clinico specifico e una positività ai biomarcatori.

Per quanto riguarda il profilo clinico (Dubois et al., 2007) deve essere presente un deficit precoce della memoria, riportato dal paziente o dal caregiver, che dura da oltre 6 mesi, peggiora gradualmente nel tempo e può essere associato a compromissione di altri domini cognitivi; inoltre deve esserci evidenza oggettiva del danno alla memoria, ottenuta tramite test cognitivi specifici; mentre in riferimento ai biomarkers è necessaria la positività di almeno uno tra i seguenti:

- diminuzione di A $\beta$  insieme ad aumento di T-tau o P-tau nel liquido cerebrospinale;
- aumento della ritenzione del tracciante per l'amiloide alla PET;
- mutazione AD autosomica dominante presente (in PSEN1, PSEN2 o APP).

Inoltre sono criteri di esclusione dall'AD tipico un esordio improvviso o l'insorgenza precoce di disturbi dell'andatura, convulsioni, prevalenza di severi cambiamenti comportamentali, danni neurologici focali, segni extrapiramidali precoci, allucinazioni precoci, fluttuazioni cognitive, demenza non AD, depressione severa, malattie cerebrovascolari, malattie infettive, disturbi tossici, infiammatori o metabolici (Dubois et al., 2014).

Una percentuale di casi di AD, di circa il 14% (Galton, 2000), non evolve secondo il fenotipo tipico, ma la sua clinica varia a seconda del posizionamento topografico delle lesioni cerebrali, generalmente queste varianti di AD atipiche hanno un'età di insorgenza inferiore.

Tra queste varianti sono incluse (Villain & Dubois, 2019):

❖ La variante posteriore

caratterizzata appunto da atrofia corticale inizialmente focalizzata nei lobi occipitale e parietale (Crutch et al., 2012), questa si può presentare infatti in due varianti ulteriori, quella occipitale, con il deterioramento dell'identificazione di oggetti, parole, facce o simboli, e la variante biparietale, più comune, in cui i sintomi coinvolgono prevalentemente le abilità visuospatiali (Borruat et al., 2013).

❖ La variante logopenica ( Gorno-Tempini et al., 2011)

con afasia primaria progressiva, in cui sono deficitari il recupero delle singole parole e la ripetizione di frasi.

❖ La variante frontale (Johnson et al., 1999)

caratterizzata dalla presenza di apatia, disinibizione comportamentale, deficit esecutivi, comportamenti stereotipati.

❖ La variante con degenerazione corticobasale (Armstrong et al., 2013)

definita da una presentazione clinica asimmetrica progressiva, che comprende rigidità o acinesia degli arti, distonia, mioclono, aprassia orobuccale o degli arti, deficit sensoriale corticale e fenomeni di arti estranei.

❖ La variante correlata alla sindrome di Down (Wisniewski et al., 1985)

in cui sono presenti precoci cambiamenti comportamentali e disfunzioni esecutive nelle persone con la sindrome di Down.

La scoperta dei biomarkers dell'Alzheimer rende possibile non solo individuare la malattia, ma riconoscere anche quei soggetti che sono asintomatici e hanno un rischio più elevato rispetto agli altri di sviluppare l'AD. In questo caso si parla di stadio preclinico, in cui l'amiloide positivo potrebbe essere l'unico biomarker informativo. Questo stadio richiede per la diagnosi l'assenza di sintomi dell'AD, un biomarker positivo e/o una mutazione autosomica dominante correlata all'AD sui cromosomi 1, 14 o 21.

È possibile individuare più fasi precliniche, si definisce amiloidosi cerebrale asintomatica lo stadio in cui l'A $\beta$  monomero inizia ad aggregarsi e ad accumularsi su neuroni e sinapsi (Hane et al., 2017).

Solo successivamente, nella seconda fase preclinica, è possibile rilevare alcuni dei biomarcatori CSF (aumento della tau CSF, ipometabolismo nel cingolo posteriore e assottigliamento corticale). Nella terza fase i biomarcatori aumentano e il paziente inizia ad avvertire dei sintomi leggeri nonostante la funzionalità cognitiva sia ancora preservata come possibile dimostrare attraverso alcuni test, come per esempio il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ed il Mini-Mental Status Examination (MMSE) (Hane et al., 2017).

In uno studio durato 14 anni, viene evidenziato quanto possa essere lunga la fase che precede la diagnosi di demenza, e come durante questa fase progredisca la malattia (Amieva et al., 2008).

Nella fase iniziale dello studio non emergono differenze significative nei punteggi ai test cognitivi tra i partecipanti: i soggetti che svilupperanno la patologia hanno gli

stessi punteggi dei soggetti sani. Mentre già 12 anni prima della diagnosi viene dimostrato l'inizio del processo fisiopatologico progressivo. La memoria semantica è il primo dominio in cui è stato rilevato il peggioramento delle performance, indicando forse il declino della capacità di accedere al magazzino della memoria a lungo termine. Dopo 2 anni si notano differenze nel funzionamento concettuale (test Wechsler Similarities). L'ipotesi è che in questa fase inizi l'accumulo neurofibrillare nelle aree temporali che comporta questa sintomatologia. A circa 5 o 6 anni dall'inizio dello studio (8-9 anni prima della diagnosi) viene evidenziato il declino della memoria di lavoro ma tramite il MMSE si nota un deficit cognitivo generale affiancato da sintomi depressivi, che potrebbero essere associati alla consapevolezza dei cambiamenti da parte del paziente che non era stata dimostrata nelle fasi precedenti. Dopo 2 anni i soggetti hanno una ridotta autonomia, necessitano dell'assistenza dei caregivers nonostante non siano ancora soddisfatti i criteri per la diagnosi. Nei 3 anni successivi la progressione dei sintomi accelera fino alla fase della demenza.

Questo studio dimostra quindi l'estensione del processo fisiopatologico dell'AD e che è possibile individuare i primi sintomi già 12 anni prima del momento in cui siano soddisfatti i criteri per la diagnosi, evidenziandone inoltre l'andamento temporale; tali informazioni sono particolarmente rilevanti nella presa in carico del paziente e quindi l'impostazione di un trattamento precoce e preventivo (Amieva et al., 2008).

### 1.7.1 Screening

È necessario soddisfare diverse condizioni per avviare lo screening di una determinata malattia, nel caso della malattia di Alzheimer diversi strumenti di screening possono rilevare adeguatamente il deterioramento cognitivo, soprattutto

nelle popolazioni con una maggiore prevalenza di demenza di base, tuttavia non esistono prove empiriche, che lo screening per il deterioramento cognitivo migliori il processo decisionale orientando il paziente, il caregiver, la famiglia o il medico per ottenere risultati importanti, né causi danni (Patnode et al., 2020).

Sarebbe quindi importante arrivare ad una diagnosi precoce per avviare interventi che possano migliorare le condizioni di vita di pazienti e caregivers, l'obiettivo in questo caso sarebbe quello di individuare la malattia prima rispetto agli standard attuali e di iniziare interventi e trattamenti quando questi potrebbero essere più efficaci (Galvin et al., 2018).

Tra i vari test cognitivi disponibili l'MMSE (Mini-Mental State Examination) sembra avere una buona sensibilità e specificità per ogni età o gruppo educativo (Kahle-Wroblewski et al., 2007) ma è necessario considerare il fatto che la creazione di un test che sia in grado di valutare in egual modo livelli diversi di deterioramento cognitivo è complessa, per cui è inevitabile l'utilizzo di test differenti. Spesso viene indicato l'MMSE per stadi più avanzati in cui la compromissione è più significativa, e il MoCA (Montreal Cognitive Assessment) per gli stadi più lievi, inclusi l'MCI e l'AD lieve (Nasreddine et al., 2005).

Il Mini-Mental State Examination (MMSE Folstein, Folstein & McHugh, 1975) è infatti uno dei test più diffusi, creato per quantificare demenza e delirio in pazienti psichiatrici e neurologici in maniera rapida, consiste in items che valutano in circa 10 minuti di somministrazione l'orientamento, il richiamo, il linguaggio, l'attenzione, la lettura, la scrittura, ecc. Il test nasconde dei limiti, come riportato in uno studio subisce infatti un forte effetto dalla scolarizzazione ed è meno sensibile nel momento in cui si testano soggetti con decadimento cognitivo lieve rispetto ai soggetti con demenza (Ostrosky-Solís et al. 2000).

Il secondo test citato è il Montreal Cognitive Assessment (MoCA, Nasreddine et al., 2005), in cui vengono misurate la memoria a breve termine attraverso il richiamo, le abilità visuospatiali, le funzioni esecutive (mancanti nel MMSE), la fluidità fonemica, il linguaggio, attenzione, memoria di lavoro e l'orientamento nel tempo e nello spazio; dimostrando una capacità superiore al MMSE nella discriminazione tra soggetti sani e MCI, infatti l'MMSE mostrava una sensibilità del 18% contro il 90% del MoCA (Nasreddine et al., 2005).

L'ACE-R (Addenbrooke's Cognitive Examination) è stato proposto in maniera alternativa all'MMSE, rivisitato (Hodges & Lerner, 2017) in modo da essere somministrato abbastanza velocemente e con la capacità di discriminare demenze e MCI in varie situazioni cliniche in maniera superiore dal punto di vista dell'utilità diagnostica rispetto al MMSE.

Come riportato precedentemente, alcuni studi recenti si stanno concentrando sulla possibilità che l'Alzheimer possa presentarsi prima di quanto ci si aspetti, con sintomi lievi e quindi più difficilmente riconosciuti dal paziente, che possono riguardare domini cognitivi differenti dalla memoria episodica.

In una review gli autori si sono posti il quesito di individuare predittori efficaci per la ricerca dell'AD nelle fasi precoci, in particolare nella conversione da MCI a demenza, in quanto esistono marker che segnalano la patologia almeno 5 anni prima della diagnosi sui quali è necessario costruire una batteria di test efficace e utile nella clinica (Belleville et al., 2014).

Appare chiaro dai risultati che, per quanto siano utili e predittive le misure di memoria episodica, livelli di accuratezza migliori vengono acquisiti attraverso la

combinazione di più test cognitivi, nello specifico con l'aggiunta di test esecutivi e linguistici.

In un'altra ricerca è stato mostrato come alcuni soggetti con disturbo cognitivo soggettivo risultavano sani con l'utilizzo di test tradizionali ma non con il feature binding test, il quale sottolinea la presenza della patologia attraverso il deficit di memoria visiva a breve termine (Koppara et al., 2015).

In questo studio è stata scoperta una differente presentazione della patologia neurofibrillare la quale è stata documentata prima lateralmente nella regione transentorinale della corteccia peririnale (includendo quindi corteccia entorinale e peririnale) e solo successivamente nell'ippocampo (Venneri et al., 2019). Il fatto che la regione peririnale sia centrale nei processi lessicali e semantici la rende un possibile biomarker utile nelle fasi precliniche dell'Alzheimer, la cui integrità è correlata (Taylor & Probst, 2008), e quindi testabile, con il Category Fluency test (Papp et al., 2016).

Nonostante nella fase prodromica in realtà non siano ben distinguibili gli effetti delle abilità semantiche e lessicali e di quelle della memoria episodica sulla corteccia peririnale, bisognerebbe tenere conto e quindi proporre test di entrambe le funzioni, piuttosto che soffermarsi solo su quelle di memoria, nel tentativo di individuare precocemente l'AD (Venneri et al., 2016).

Un altro dominio cognitivo esaminato durante la fase prodromica della demenza è la codifica spaziale, funzione dell'ippocampo e della corteccia entorinale (Castegnaro et al., 2022). Attraverso test specifici (The object location task) è emerso che i pz con MCI e biomarcatori positivi mostrano un deficit a livello della memoria di

localizzazione degli oggetti ed è stato evidenziato quindi come l'approfondimento di questo dominio cognitivo possa essere utile nella ricerca dell'AD nella fase prodromica.

Anche il test delle 4 montagne (questo protocollo descrive l'amministrazione del 4 Mountains Test (4MT), un breve test di memoria spaziale, in cui la memoria per il layout topografico di quattro montagne all'interno di un paesaggio generato dal computer viene testata utilizzando un paradigma di match-to-sample ritardato. La memoria spaziale allocentrica viene valutata alterando il punto di vista, i colori e le trame tra le immagini presentate inizialmente e quelle di destinazione) è stato strutturato per discriminare la malattia nelle sue fasi più precoci, in particolare durante il Mild Cognitive Impairment andando ad indagare in particolare anche in questo caso i deficit della memoria spaziale (Chan et al., 2016).

La sensibilità e la specificità del test si sono rivelate molto buone nel campione con MCI e positività ai biomarcatori per l'AD, ed è emersa una correlazione col volume di ippocampo e precuneo. Gli autori concludono quindi esponendo la validità delle proprietà psicometriche del test che soddisfa anche criteri di durata, semplicità e accuratezza.

In conclusione, questi studi confermano tutti il fatto che oggi non è disponibile un singolo test in grado di discriminare con certezza tra le possibili patologie che causano deficit cognitivi o individuare l'Alzheimer in ogni suo stadio.

### 1.7.2 Imaging

Ciò che avviene sia nel normale invecchiamento che nell'Alzheimer è che alcune strutture, funzioni o alcuni aspetti molecolari del cervello subiscono dei forti

cambiamenti. Questi possono essere individuati attraverso determinate tecniche di imaging, in particolare due sono le tecniche utilizzate più comunemente: i danni funzionali e strutturali dell'AD vengono studiati attraverso risonanza magnetica strutturale e funzionale, mentre le disfunzioni del metabolismo dell'amiloide e cerebrale possono essere approfonditi con l'utilizzo della PET (Khan et al., 2020).

In una revisione del 2021, viene fornito uno scenario completo sulle tecniche di imaging utili ad oggi nella diagnosi e nel monitoraggio della malattia di Alzheimer (van Oostveen & de Lange, 2021). Inizialmente queste tecniche sono state utilizzate per l'esclusione di altre patologie e solo successivamente per la diagnosi vera e propria dell'AD: questa è possibile individuando i depositi di amiloide e i segni della neurodegenerazione (Johnson et al., 2012).

Nell'utilizzo dell'imaging per la diagnosi e la prognosi in tutte le fasi dell'AD le varie tecniche (tra le quali MRI strutturale, FDG-PET e PET-amiloide) svolgono ruoli diversi ma complementari. Nello studio dell'MCI, la maggior parte delle ricerche esistenti si concentra sulla costruzione di classificatori per prevedere la conversione dell'MCI in AD, con una precisione generalmente intorno all'80% per MRI e FDG-PET (Liu et al., 2018).

Solitamente l'AD è caratterizzata da un pattern topografico che permette di individuarla già in fase precoce in quanto colpisce prima il lobo temporale mediale, la corteccia entorinale e peririnale e l'ippocampo (Mosconi, 2013; Delacourte et al., 1999). Specialmente la riduzione di volume dell'ippocampo viene studiata con la risonanza magnetica come metro di valutazione per la patologia, oltre alla rilevazione dell'assottigliamento corticale (regioni temporali, orbitofrontali e parietali)

che porta al deterioramento cognitivo tipico dell'AD, ma rilevabile anche in fase di MCI (Jack et al., 1999).

Un'altra tecnica proposta è la tomografia a emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG-PET) che misura i tassi metabolici cerebrali del glucosio a riposo per poi utilizzarli come indici dell'attività neuronale.

Con questa tecnica si può differenziare l'AD rispetto ad altri tipi di demenza, inclusa la demenza frontotemporale, con una specificità del 95% (Panegyres et al., 2009).

Il confronto delle scansioni FDG-PET di pazienti con AD con individui sani della stessa età ha rivelato un pattern caratteristico di anomalie metaboliche nell'AD, che interessa le aree temporo-parietali inclusi il precuneo, il giro cingolato posteriore, il lobulo parietale inferiore, le porzioni postero laterali del lobo temporale, nonché l'ippocampo e la corteccia temporale mediale (Johnson et al., 2012).

In particolare nell'AD l'ipometabolismo si verifica da prima nelle aree temporo-parietali, compreso il precuneo e la corteccia cingolata posteriore (Henry et al., 2013; Hampel et al., 2010).

Anchisi et al. hanno evidenziato che soggetti con variante anamnesticca di MCI (aMCI) che mostravano ipometabolismo bilaterale nella corteccia parietale inferiore, cingolata posteriore e temporale mediale convertivano ad AD entro un anno; mentre i soggetti con aMCI "stabile" presentavano ipometabolismo nella corteccia frontale dorsolaterale (Anchisi et al., 2005).

Inoltre la captazione di FDG nella corteccia cingolata posteriore, nella temporo-parietale e nella prefrontale è associata anche al grado di demenza, e si è dimostrato che le donne con probabile malattia di Alzheimer hanno una disfunzione metabolica frontale molto più significativa rispetto agli uomini (Herholz et al., 2002).

La FDG-PET permette anche di porre in diagnosi differenziale l'AD con la demenza a corpi di Lewy (DLB) (Bousiges & Blanc, 2022).

In particolare il segno dell'isola del cingolo (CIS), sia alla FDG-PET che alla SPECT, si riferisce all'evidenza dell'ipometabolismo del precuneo e del cuneo ma con risparmio della corteccia cingolata posteriore, ed è altamente specifico per la diagnosi di DLB (Lim et al., 2009; Imabayashi et al., 2016).

Tuttavia l'ipometabolismo è il risultato della neurodegenerazione e, pertanto, potrebbe non essere adatto a rilevare i segni dell'AD prima che si verifichi la perdita neuronale, infatti poiché la neurodegenerazione è un evento patologico preceduto da placche amiloidi e NFT, i biomarcatori sensibili a questi due eventi potrebbero essere più adatti per la diagnosi di AD nelle fasi iniziali rispetto alla FDG-PET (Drzezga et al., 2018).

Tramite la PET si può inoltre osservare la presenza di amiloide (con radiomarcatori che si legano alle fibrille amiloidi), questa però non è sempre associata alla presenza di sintomi o alla progressione nella patologia, non può dare quindi una previsione della gravità o della sequenzialità dei sintomi (Zhou et al., 2021).

Cambia la situazione se si parla di taupatie, patologie che portano al deterioramento neuronale caratterizzate da proteine tau ripiegate in modo anomalo associate quindi a morte neuronale, tra cui l'AD, la demenza frontotemporale (FTD), la paralisi sopranucleare progressiva (PSP), l'encefalopatia traumatica cronica (CTE) e la degenerazione corticobasale (Forman et al. 2002). In questo caso infatti è possibile individuare schemi spazio-temporali stereotipati (Delacourte et al., 1999; Forman et al., 2002). Nelle prime fasi dell'AD queste si accumulano a livello della corteccia

temporale mediale, per arrivare nelle fasi sintomatiche alle regioni entorinali, limbiche e isocorticali (Braak & Braak, 1991).

Ciò che emerge da questo studio e da altri (Petersen et al., 2001) è che attualmente è la combinazione di più tecniche la modalità migliore per riconoscere la malattia di Alzheimer.

### 1.7.3 Biomarkers

È possibile definire i biomarcatori come dei parametri fisiologici biochimici o anatomici, misurabili *in vivo*, che sono correlati a processi patologici e possono essere descritti sia da misure fluide che di imaging (Jack et al., 2011).

Non esistendo un unico biomarker che permetta da solo di diagnosticare l'Alzheimer, (Shanthi et al., 2015) in questo studio di Jack e colleghi vengono presi in considerazione (Jack et al., 2011):

- l'accumulo di A $\beta$  (il tracciante viene trattenuto in maniera anormale nell'imaging PET e si manifesta un basso A $\beta$ 42 del CSF);
- la degenerazione neuronale, verificata attraverso elevata tau del CSF (sia tau totale che fosforilata);
- diminuito assorbimento di FDG (fluorodesossiglucosio) alla PET in cui è interessata la corteccia temporo-parietale;
- atrofia sulla MRI strutturale che coinvolge in questo caso il lobo temporale mediale, basale e laterale e le cortecce parietali mediali e laterali.

Questi biomarker hanno ruoli differenti nelle diverse fasi della malattia, in più se i CSF hanno un'interpretazione quantitativa, quelli di imaging possono essere interpretati sia in maniera qualitativa che quantitativa (Jack et al., 2011). Anche per questo non è sempre semplice ottenere dei risultati inequivocabilmente positivi o negativi per l'AD. Per quanto riguarda l'imaging mancano degli standard accettati nella valutazione quantitativa, ed è invece utilizzata comunemente in clinica l'analisi qualitativa (Jack et al., 2011).

Bisogna precisare il fatto che le misure di A $\beta$ 42 nel liquor e PET amiloide non sono equivalenti perché la struttura e le proprietà biofisiche delle fibrille di A $\beta$  (PET amiloide) e dell'A $\beta$  solubile (A $\beta$  42 nel liquor) sono diverse (Weiner et al., 2017). Infatti un basso A $\beta$  42 nel liquido cerebrospinale non sempre indica l'accumulo di depositi fibrillari di A $\beta$  o può raggiungere livelli anormali prima della possibilità di avere risultati positivi alla PET. Questi livelli nel liquor sono comunque associati alla diagnosi di Alzheimer, suggerendo che questo sia un marker sensibile anche nelle fasi più precoci della malattia. Non riflettono tuttavia il genotipo APOE (Weiner et al., 2017) .

Diverse ricerche hanno dimostrato che la concentrazione di tau elevata e i livelli di A $\beta$ -42 bassi nel liquido cerebrospinale (CSF) sono utilizzabili come biomarcatori del processo degenerativo dell'AD, fin dalle fasi precoci della patologia, durante l'MCI (Petersen et al., 2001).

Nello studio della malattia di Alzheimer infatti è possibile utilizzare marker diretti come la proteina beta-amiloide (A $\beta$ , che includono oltre alle misure nel CSF dei livelli inferiori di A $\beta$  anche l'evidenza della tomografia a emissione di positroni della

deposizione di A $\beta$ , i quali sembrano precedere l'evidenza del danno neuronale) e la tau (che includono misure del CSF di aumento della tau totale o fosforilata-tau) o indici meno diretti che monitorano il danno neuronale, che possono avere quindi più o meno specificità per l'AD tra cui misure strutturali e funzionali come l'atrofia cerebrale e l'ipometabolismo o l'ipoperfusione che possono essere ricavati tramite PET, risonanza magnetica e tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT), e consentono di verificare la presenza di AD e lo stadio della malattia, per via della specificità topografica del danno neuronale (Albert et al., 2011).

Gli studi citati confermano che tra questi marker elencati le alterazioni della tau sembrano in grado di distinguere in maniera più specifica tra AD e altre patologie, ma la combinazione di tau e A $\beta$  è ancora più informativa, ogni marker sembra fornire informazioni differenti rispetto all'evoluzione della patologia.

Come proposto da Dubois et al. i markers andrebbero riconcettualizzati, i biomarkers che indicano la presenza della patologia tau e amiloide possono individuare l'AD in ogni fase del suo continuum, mentre i marcatori dei cambiamenti strutturali e metabolici, che sono stati eliminati dall'algoritmo diagnostico dell'IWG possono essere utilizzati, non per fare diagnosi, in quanto mancano di specificità patologica per l'AD, ma per indagare la progressione della malattia (Dubois et al., 2014).

Nella fase prodromica l'atrofia mediale temporale è un buon marker della progressione della demenza, anche se l'atrofia dell'ippocampo è il più solido indicatore (Risacher et al., 2009) nonostante questo risulti danneggiato in diverse patologie, come nel diabete (situazioni neurotossiche), in altre demenze o anche nell'età avanzata (Barkhof et al., 2007).

Bisogna anche considerare che in alcuni casi l'ippocampo può essere risparmiato nell'AD, soprattutto in casi in cui si presenta precocemente con sintomatologie non amnesiche (Murray et al., 2011). Per questi motivi queste misurazioni possono sembrare non molto utili, ma se ripetute nel tempo mostrano appunto quella che è la progressione della patologia (Dubois et al., 2014); per esempio il volume dell'ippocampo si riduce 2/4 volte più velocemente dei pazienti con AD che nei soggetti sani (den Heijer et al., 2010).

### Biomarker e misure cognitive

In uno studio sono stati esposti i correlati neurali sottostanti a determinate misure cognitive (Weiner et al., 2017). Vengono riassunti nella seguente tabella:

*Tabella 1. Correlati neurali di alcune funzioni cognitive.*

<b>Misure cognitive</b>	<b>Marker</b>
memoria episodica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- atrofia ippocampo</li> <li>- degenerazione del prosencefalo (Aβ+)</li> </ul>
attenzione	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prosencefalo (Aβ+)</li> </ul>
attività quotidiane	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ipometabolismo nelle regioni mediofrontale e orbitofrontale</li> <li>- atrofia temporale</li> </ul>
utilizzo di strumenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ipometabolismo del cingolo medio frontale e posteriore</li> </ul>

## 2. Mild Cognitive Impairment

### 2.1 Definizione

Una prima definizione del Mild Cognitive Impairment è quella del Mayo Clinic, proposta alla fine degli anni 90, che considera come fattore discriminante principale dell'invecchiamento fisiologico e quindi come possibile MCI (Petersen et al., 2014):

- presenza di disturbi della memoria, confermati da test specifici, ma anche soggettivi;
- non sono soddisfatti i criteri per la diagnosi di demenza;
- funzionamento cognitivo preservato;
- indipendenza del soggetto in ogni dominio della vita quotidiana.

Si è arrivati quindi ad una definizione dell'MCI come condizione patologica (non una manifestazione del normale invecchiamento) in cui è sufficiente che gli individui abbiano un qualsiasi tipo di deterioramento cognitivo, ma non abbastanza grave da essere definito come demenza (Petersen, 2004).

### 2.2 Profilo clinico

Per definizione in questa fase la compromissione rimane lieve, tanto da rendere complicata la distinzione tra l'invecchiamento fisiologico e l'inizio della patologia (Petersen, 2014), oppure tra una condizione che potrebbe rimanere stabile nel

tempo o regredire fino a tornare ad un funzionamento cognitivo normale (Petersen et al., 1999).

La ricerca negli ultimi anni si sta focalizzando su questa prima fase del deterioramento cognitivo, in cui la persona colpita inizia a sperimentare una perdita di memoria anomala per la sua età, che probabilmente potrebbe diventare demenza dovuta a malattia di Alzheimer; per questo è importante riconoscere questa fase e sviluppare strategie terapeutiche mirate (Petersen et al., 2001).

Ovviamente sono necessari test cognitivi per avere informazioni oggettive sul declino nei vari domini, i quali rispecchiano il profilo MCI se i punteggi vanno da 1 a 1,5 deviazioni standard sotto la media, una volta aggiustati per l'età e la scolarizzazione (secondo linee guida non vengono definiti precisi cut off), quindi non abbastanza gravi da individuare una demenza (Albert et al., 2011).

Spesso tra i primi sintomi di un MCI che progredisce a demenza dovuta a malattia di Alzheimer si evidenzia un deficit nella memoria episodica, per la quale esistono diversi test cognitivi che valutano sia il richiamo immediato che quello ritardato. Ne sono esempi il Free and Cued Selective Reminding Test (Grober et al., 2010), il Rey Auditory Verbal Learning Test (Estévez-González et al., 2003) ed il California Verbal Learning Test (Lekeu et al., 2010).

Date tutte le possibili presentazioni dell'MCI è sempre necessario andare a testare anche gli altri domini cognitivi: le funzioni esecutive (pianificazione, ragionamento, problem solving) per cui è possibile utilizzare il Trail Making Test (Reitan, 1958; Ashendorf et al., 2008); il linguaggio (denominazione, fluidità, linguaggio espressivo e comprensione) per esempio con il Boston Naming Test (Kaplan et al., 1983); l'attenzione utilizzando il digit span (Kurt et al., 2011); le abilità visuospatiali indagate spesso con la copia di figure (Han et al., 2015). L'indipendenza nelle capacità

necessarie nella vita quotidiana oltre che indagate con un colloquio possono essere approfondite con l'ADL (Activity of Daily Living) o l'IADL (Instrumental Activity of Daily Living) (Albert et al., 2011).

Un fattore importante per individuare l'MCI dovuto all'AD è la valutazione cognitiva longitudinale, che porta alla conferma della diagnosi nel momento in cui evidenzia un peggioramento delle funzioni, che non è presente in altre malattie (Petersen et al., 1999).

Se l'MCI è comune negli anziani, lo diventa di più con l'avanzare dell'età (con una prevalenza che va dal 6,7% nei sessantenni al 25% negli ottantenni) in funzione anche del livello di scolarizzazione (Petersen et al., 2018). Questi soggetti progrediscono verso la demenza ad un tasso che va dal 10% al 15% all'anno (e fino all'80% in 6 anni) rappresentando per questo una popolazione a rischio (Petersen et al., 2001), rischio che rimane comunque più alto delle persone che non hanno avuto una diagnosi di MCI anche nel momento in cui si torna a livelli normali delle funzioni cognitive.

Come accennato, vi è stato un ampliamento del concetto di MCI per includere il decadimento cognitivo di domini differenti rispetto alla memoria; in questo modo vengono prese in considerazione anche sintomatologie differenti, a ognuna delle quali potrebbe essere assegnato un destino differente come la progressione a malattia di Alzheimer ma anche ad altri tipi di demenze o MCI (Petersen et al., 2001).

Nel sottotipo più comune di MCI il paziente si presenta solitamente con un disturbo soggettivo di memoria, comprovato da un accompagnatore, e confermato dai test

(memoria episodica) una volta aggiustati in base all'età e alla scolarizzazione, in più questo non è associato a problematiche in altri domini cognitivi e l'indipendenza nelle attività quotidiane è preservata (Petersen et al., 2001).

Un altro sottotipo è il md-MCI (dominio multiplo), in cui vengono coinvolti più domini cognitivi, come le abilità visuospatiali, il linguaggio, le funzioni esecutive e può essere coinvolta la memoria; in questo caso si parla di md-MCI +a, altrimenti di md-MCI -a se non sono presenti deficit di memoria (Petersen, 2004).

È stato descritto un ulteriore tipo, l'MCI a dominio singolo non associato a deficit di memoria, che a seconda di vari fattori (dominio, eziologia, ecc.) può progredire anche in altri disturbi, per esempio alterazioni attentive o comportamentali sfociano più probabilmente nella demenza frontotemporale (Petersen et al 2001).

In particolare vengono suggeriti specifici test per indagare i diversi moduli della memoria che se deficitari indicano un più probabile progredire della malattia verso la demenza da malattia di Alzheimer. Possono essere usati i test con liste di parole, con cui si verifica l'apprendimento nel tempo ma anche l'attenzione, tra cui il Free and Cued Selective Reminding Test (Grober et al., 2010), il Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1958) e il California Verbal Learning Test (Elwood, 1995). Altri test che indagano invece la memoria episodica possono essere quelli sul richiamo immediato o ritardato di un paragrafo come il Logical Memory Test della Wechsler Memory Scale Revised e sul richiamo immediato o ritardato di materiali non verbali, come i test di riproduzione visiva (Wechsler, 1987).

Un altro fattore che incide sulla probabilità dell'MCI di svilupparsi verso l'AD, anche precoce, è la genetica, in particolare come già anticipato la presenza di una mutazione in APP, PS1 o PS2; mentre la presenza di uno o due alleli  $\epsilon 4$  nel gene

dell'apolipoproteina E (APOE) per quanto riguarda lo sviluppo della malattia di Alzheimer ad esordio tardivo.

Anche il tasso annuale di atrofia ippocampale e corticale possono essere buoni predittori dell'evolversi dell'MCI in AD.

## 2.3 Predisposizione / rischio

In alcuni studi viene mostrato come i risultati dei test dei soggetti con MCI sono più simili ai controlli che ai pazienti con malattia di Alzheimer negli indici che non riguardano la memoria, nei quali invece la tendenza è contraria (Petersen et al., 1999). Allo stesso modo l'andamento delle indagini su questi individui mostra un peggioramento più lento rispetto ai pazienti con diagnosi di demenza di AD ma più veloce rispetto ai controlli, dimostrando il rischio che questi hanno di progredire nella patologia (Petersen et al., 2001).

Per questo monitorare attentamente i sintomi e sottoporre i pazienti ad un follow-up regolare è essenziale per valutare l'evoluzione dell'MCI nel tempo.

È stata studiata la correlazione e stimato l'effetto sia dell'accumulo di A $\beta$  che del volume dell'ippocampo sul rischio relativo di progressione ad AD (Jack et al., 2010). I risultati dello studio indicano che i pazienti con MCI con positività all'amiloide avevano maggiori probabilità di progredire verso l'AD rispetto a quelli con MCI con negatività all'amiloide (50% contro 19% entro due anni); tra i pazienti con MCI positivi all'amiloide, l'atrofia dell'ippocampo implica un tempo di conversione più breve mentre l'accumulo di amiloide no; al contrario nella coorte negativa per l'MCI e positiva per l'amiloide, l'atrofia dell'ippocampo e il carico di A $\beta$  nel cervello hanno

predetto il tempo di conversione con un effetto comparabile. Inoltre il profilo di rischio era lineare in tutto l'intervallo dei valori di atrofia dell'ippocampo, mentre il profilo raggiungeva un tetto a valori più elevati di carico di A $\beta$  (Jack et al., 2010) .

Riconoscere l'MCI è quindi fondamentale per individuare precocemente la compromissione cognitiva, valutare il rischio di sviluppare una demenza, pianificare il trattamento e l'assistenza e coinvolgere attivamente il paziente e i familiari nel processo di gestione della patologia. Ciò può migliorare l'outcome clinico e la qualità di vita delle persone coinvolte, dal paziente ai caregivers. In più questo potrebbe permettere di individuare e intervenire sulle cause reversibili del deterioramento cognitivo (Petersen et al., 2018).

## 3. White Matter Hyperintensities

### 3.1 Definizione

Una caratteristica fondamentale del cervello umano nel campo della neuropsicologia è la sua notevole plasticità, ovvero la capacità di adattare le sue strutture e funzioni; ciò può avvenire sia in popolazioni cliniche che non e ne sono esempio i processi fisiologici dell'invecchiamento (De Marco et al., 2017).

A questo livello, i processi cognitivi entrano in gioco per supportare diverse funzioni, ad esempio le prestazioni motorie (Heuninckx et al., 2018). Questo è evidenziato in uno studio in cui viene presentato un meccanismo compensatorio attivato dal

cervello degli anziani durante l'invecchiamento fisiologico (Brickman et al., 2009). Tale meccanismo coinvolge circuiti più complessi che reclutano diverse regioni cerebrali rispetto a quanto osservato nei giovani adulti impegnati nelle stesse attività.

La risonanza magnetica funzionale rappresenta uno strumento utile per studiare alcuni di questi processi, consentendo di individuare cambiamenti macrostrutturali o microstrutturali tra cui le iperintensità della sostanza bianca (WMH) bilaterale. Queste sono un marcatore ampiamente studiato della malattia dei piccoli vasi cerebrali che appaiono come aree di maggiore intensità visualizzate su immagini pesate in T2 o possono apparire come isointense o ipointense nelle sequenze pesate in T1, a seconda dei parametri della sequenza e della gravità del cambiamento patologico (Wardlaw et al., 2013). Le WMH sono comunemente riscontrate negli anziani (Brickman et al., 2009; De Marco et al., 2017; Bentham et al., 2019) e sono associate a un deterioramento nella connettività neuronale. Tale deterioramento è compensato, come precedentemente riportato, dalla neuroplasticità ed è strettamente correlato a fattori di rischio vascolare e malattie cardiovascolari (DeBette & Markus, 2010). Quando questa compensazione non è più sufficiente le WMH iniziano a provocare diversi sintomi, tra cui quelli a carico delle prestazioni cognitive.

### 3.2 Correlazione con deficit cognitivi

Per tale motivo, cioè considerando il crescente rischio di declino cognitivo, la comprensione delle modalità e delle cause dell'accumulo di WMH può rivestire un

ruolo determinante nella pianificazione delle terapie e nella prevenzione delle alterazioni delle funzioni cognitive (Erten-Lyons et al., 2013).

Numerosi studi hanno, infatti, evidenziato l'associazione tra il carico di WMH e i deficit cognitivi, nonché la capacità delle lesioni della sostanza bianca non solo di causare, ma anche di accelerare il progressivo deterioramento cognitivo (Kasahara et al., 2019).

In particolare una meta analisi ha esaminato l'impatto delle WMH su vari domini cognitivi, tra cui l'intelligenza generale, la memoria, la velocità di elaborazione, l'attenzione, le funzioni esecutive e la percezione nel tempo, dimostrando non solo correlazioni singole ma anche un effetto globale delle WMH sulle capacità cognitive, anche se più pronunciato per quanto riguarda l'attenzione e le funzioni esecutive (Kloppenborg et al., 2014).

I risultati mostrano chiaramente che un volume maggiore di lesioni cerebrali è associato in maniera significativa ad una diagnosi clinica peggiore e ad una maggiore gravità dei sintomi (Tubi et al., 2020) e all'insorgenza della malattia di Alzheimer (Ritzvi et al., 2018). Come precedentemente menzionato, questa associazione riflette sia effetti specifici che generali sui vari domini cognitivi considerati.

Inoltre, è importante notare che questa relazione è stata ampiamente dimostrata nei soggetti senza livelli di amiloidi anomali nel liquido cerebrospinale, suggerendo che la malattia di Alzheimer e i suoi processi specifici possano nascondere gli esiti delle WMH (Tubi et al., 2020).

Una ricerca condotta su soggetti sani di mezza età ha indagato la relazione tra le prestazioni cognitive e la distribuzione del carico di WMH, sia a livello globale che regionale, dimostrando la sua significatività anche con volumi inferiori di WMH

(Brugulat-Serrat et al., 2020). Oltre all'associazione tra lesioni periventricolari e un deterioramento delle prestazioni cognitive, è stato dimostrato che il carico di WMH nelle regioni iuxtacorticali (vicine alla corteccia) frontali, parietali e occipitali, oltre alle regioni frontali periventricolari, è correlato a una diminuzione delle prestazioni nei compiti di memoria. L'impatto di queste lesioni è stato inoltre confermato da un deterioramento delle funzioni esecutive e della velocità di elaborazione, riscontrato in individui di mezza età cognitivamente sani. Per quanto riguarda la memoria Brugulat-Serrat et al. suggeriscono una relazione con le lesioni nei lobi occipitali; in particolare nella memoria a breve termine sarebbe implicato un maggiore carico di WMH nelle regioni frontali e occipitali periventricolari, piuttosto che nelle regioni temporali, implicando che queste aree probabilmente vengono colpite solo da livelli più alti di WMH (Brugulat-Serrat et al., 2020).

### 3.3 Correlazione con la malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer e le lesioni della sostanza bianca rilevabili come iperintensità nella risonanza magnetica strutturale condividono non solo fattori di rischio comuni, ma possono anche contribuire in modo indipendente o sinergico ai deficit in vari domini cognitivi. (Brickman et al., 2009).

Alcuni studi hanno evidenziato la presenza di due fattori degenerativi distinti all'interno dell'AD: i cambiamenti vascolari correlati all'età, associati alle lesioni della sostanza bianca, e le modifiche nella regione paraippocampale in concomitanza con la neurodegenerazione tipica della patologia (Weiner et al., 2017).

Il carico di WMH è infatti maggiore e si sviluppa in modo più rapido nei soggetti con diagnosi di MCI rispetto a chi va incontro ad un invecchiamento fisiologico (Bentham et al., 2019).

In una revisione viene presa in considerazione una vasta gamma di studi e meta-analisi che evidenziano l'associazione tra WMH e il rischio di demenza, nonché la correlazione con prestazioni cognitive inferiori e una progressione più rapida del declino cognitivo a livello globale (Debette et al., 2010). Tuttavia, è importante sottolineare che, da sole, le iperintensità della sostanza bianca non sono in grado di portare alla completa progressione di tali deficit fino alla demenza (Debette et al., 2010).

### 3.4 Ipotesi

In un recente studio, vengono sintetizzate le ipotesi più rilevanti nell'ambito della ricerca della relazione esistente tra le WMH e la malattia di Alzheimer (Garnier-Crussard et al., 2023).

Tra queste la teoria additiva, nella quale viene proposto che l'AD e le WMH contribuiscono in maniera indipendente alla sintomatologia cognitiva, sommandosi per produrre un effetto cumulativo.

Al contrario secondo la teoria interattiva i processi neurodegenerativi della malattia di Alzheimer e le iperintensità della sostanza bianca si influenzerebbero reciprocamente, accelerando la progressione dei sintomi e interferendo con la trasmissione dei segnali cerebrali.

Una terza teoria prospetta un'alternativa totalmente differente, suggerendo che parte delle iperintensità evidenziate potrebbero non derivare da cause vascolari, ma sarebbero invece il risultato della demenza stessa, ad esempio a causa di meccanismi legati alla neurodegenerazione.

Pertanto i soggetti con AD potrebbero presentare un carico maggiore di WMH rispetto agli anziani sani, e le lesioni si manifesterebbero precocemente rispetto agli altri, implicando che l'AD potrebbe essere causa di alcune di queste lesioni (Garnier-Crussard et al., 2023).

In ogni caso è comunque dimostrato che esiste un'associazione tra il rischio di AD o l'avanzamento della patologia e il volume delle iperintensità della sostanza bianca (Lee et al., 2016). Ma se in questo studio questo studio propende per la teoria additiva, suggerendo che le WMH non alterino le caratteristiche fondamentali dell'AD, altri studi indicano l'interdipendenza tra le due, come dimostrato da una ricerca sul topo adulto, che suggerisce che l'ipoperfusione cerebrale, manifestata come WMH, possa causare una diminuzione della mielina e quindi promuova la patologia tau correlata all'AD in maniera indipendente dalla beta-amiloide (Laing et al., 2020). Anche se non viene eliminata la possibilità dell'esistenza del processo opposto, che sia quindi la neurodegenerazione a provocare le WMH.

La ricerca basata su studi correlazionali di imaging istopatologico condotti *post-mortem* ha rivelato che le WMH presentano una varietà di caratteristiche istologiche, tra cui pallore della mielina, perdita di mielina, perdita degli assoni, presenza di processi di gliosi e infarti della sostanza bianca (Laing et al., 2020).

Nel contesto della malattia di Alzheimer, la distinzione tra diversi tipi di WMH è di grande importanza, poiché si ritiene che alcune lesioni siano più strettamente associate alla malattia stessa (Mito et al., 2020).

Al fine di distinguere tra i diversi tipi di WMH, vengono comunemente adottati schemi di classificazione che si basano sulla posizione, sulla forma o sulla dimensione delle lesioni. Due delle distinzioni più comuni riguardano la classificazione tra WMH periventricolare e WMH profondo, nonché tra lesioni confluenti e lesioni puntate. È importante notare che questi schemi di classificazione sono solo degli approcci comuni per distinguere le WMH e possono variare a seconda degli studi o dei protocolli utilizzati. Tuttavia, comprenderne le differenze può essere utile per identificare il tipo e la gravità delle lesioni, nonché per valutare il loro potenziale impatto sulla malattia di Alzheimer e su altre condizioni cerebrali correlate (Mito et al., 2020).

## 4. Obiettivo dello studio

Questo studio ha l'obiettivo di testare la relazione tra White Matter Hyperintensities e severità dei disturbi cognitivi e comportamentali in pazienti con MCI. In dettaglio lo studio è finalizzato a testare l'ipotesi che all'aumentare del carico lesionale nella sostanza bianca, misurato usando il volume delle iperintensità rilevate con risonanza magnetica strutturale, corrisponda un profilo cognitivo e comportamentale più severamente compromesso.

## 4.1 Materiali e metodi

Per condurre la ricerca in questione sono stati impiegati i dati provenienti dal database dell'"Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative" (ADNI). L'ADNI è un'iniziativa scientifica che ha raccolto, organizzato e messo a disposizione una vasta quantità di informazioni riguardanti anziani cognitivamente sani e pazienti con disturbi cognitivi conseguenti a malattia di Alzheimer, e che, grazie alla collaborazione tra pubblico e privato, ha apportato un notevole contributo all'avanzamento della ricerca sull'AD (<https://adni.loni.usc.edu/>). I partecipanti sono stati reclutati in diverse località del Nord America, acconsentendo a sottoporsi a una batteria di valutazioni cliniche approfondite, tra cui indagini di imaging (MRI e PET), dati genetici, valutazioni neuropsichiatriche e cognitive, e a ulteriori valutazioni successive al fine di tracciare con precisione la progressione patologica della malattia nel corso del suo sviluppo (<https://adni.loni.usc.edu/>).

Il profilo cognitivo e neuropsichiatrico dei partecipanti allo studio è stato redatto attraverso test specifici di cui il database presenta i singoli risultati.

Sono stati inclusi i seguenti test:

- Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975);
- Test dell'orologio (disegno e copia) (Goodglass et al., 1983);
- Logical memory test (richiamo immediato e richiamo ritardato) (Wechsler, 1987);
- Rey Auditory Verbal Learning Test (richiamo immediato e con ritardo di 30 minuti) (Rey, 1958);

- Category fluency (nella categoria “animali”, al quale si aggiungono i punteggi di perseverazione e interferenze) (Butters 1987);
- Trail Making Test (tempi di completamento sia della parte A che della parte B) (Reitan, 1958);
- Boston Naming Test (Kaplan et al., 1983);
- Punteggi complessivi nelle capacità: di linguaggio, visuospatiali e nelle funzioni esecutive;
- Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (Cummings et al., 1994) (nel suo punteggio totale e nelle singole categorie: deliri, allucinazioni, agitazione, depressione/disforia, ansia, euforia/esaltazione, apatia/indifferenza, disinibizione, irritabilità/labilità, attività motoria, sonno, disturbi dell'appetito e dell'alimentazione).

I dati di imaging utilizzati sono stati raccolti come specificato nei protocolli di MRI dell'ADNI (Jack et al., 2008), tra cui:

- Volume delle iperintensità della sostanza bianca (ml);
- volume della sostanza grigia (ml);
- volume della sostanza bianca (ml);
- volume intracranico totale (ml);
- volume ippocampo sinistro (ml);
- volume ippocampo destro (ml);
- presenza di depositi di amiloide.

Infine sono stati utilizzati i biomarker rilevabili nel liquido cerebrospinale, tra cui:

- Livelli di beta amiloide (pg/mL);

- livelli totali di tau (pg/mL);
- livelli di tau fosforilata (pg/mL).

Per le analisi è stato utilizzato il software statistico RStudio (Version 4.3.0 x64). Le descrizioni delle variabili cliniche e demografiche sono state svolte utilizzando il T test e il Chi<sup>2</sup> associando ad ognuno un effect size, il D di Cohen e il Phi-coefficient. Per l'analisi sono stati utilizzati l'ANCOVA e la regressione logistica, gli effect size utilizzati sono l'R<sup>2</sup>multiplo (anche nelle sue versioni adjusted e pseudoR<sup>2</sup> di Nagelkerke). I requisiti dei modelli e degli errori dei modelli sono stati verificati tramite Shapiro-Wilk normality test, Breusch-Pagan test, Durbin-Watson test, distanza di Cook.

## 4.2 Risultati

### 4.2.1 Analisi descrittiva del campione

I dati che sono stati selezionati per questo studio comprendono 461 soggetti, 241 maschi (52.3%) e 220 femmine (47.7%), di età compresa tra i 55 e i 90 anni, e con un'età media di 72 (72.11 ± 6.85 SD). La scolarità è stata calcolata in anni di studio, nel campione questa va da un minimo di 8 anni ad un massimo di 20 e raggiunge una media di 16.5 (± 2.63 SD).

Il campione è stato testato in funzione della presenza o meno della diagnosi di MCI e in funzione dell'appartenenza al gruppo con volumi alti o bassi di WMH. La

stratificazione per danno vascolare è stata fatta in base alla mediana del volume di iperintensità nella sostanza bianca per determinare chi tra i soggetti appartenesse alla categoria con valori alti di WMH e valori bassi di WMH.

Il 34.3% (158 soggetti) del campione rappresenta i controlli sani mentre il 65.7% (303 soggetti) ha diagnosi di MCI.

#### ❖ Età

L'età media del gruppo di controllo è di 72.8 ( $\pm 5.9$  SD) anni e va da un minimo di 59.9 ad un massimo di 85.3 anni. Nel gruppo con diagnosi di MCI l'età media è di 71.7 ( $\pm 7.3$  SD) anni, con un minimo di 55 ed un massimo di 88.3 anni. Tra i due gruppi non esiste una differenza significativa (p-value del t-test  $> 0.05$ ).

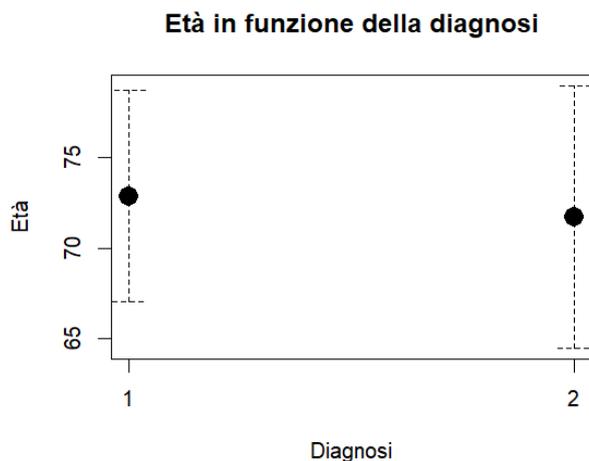


Figura 1. Mostra media e intervallo di confidenza dell'età nei controlli (=1) e negli MCI (=2).

Per quanto riguarda il volume di WMH, chi ha volumi maggiori di danno nella sostanza bianca ha un'età media di 74.6 ( $\pm 6.2$  SD), la minima di 57 anni e la massima di 88.3; tra chi ha volumi inferiori di WMH la media è di 69.7 ( $\pm 6.6$  SD) con età minima di 55 e massima di 84.7 anni. Tra i due gruppi del campione in studio sembra esserci una differenza significativa (p-value del t-test  $< 0.001$ ) di media

entità che può essere inferibile alla popolazione con una verosimiglianza del 95% (Cohen d = 0.77).

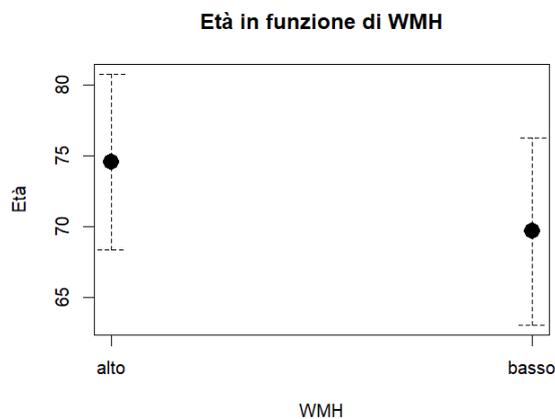


Figura 2. Mostra media e intervallo di confidenza dell'età nei gruppi con alto e basso WMH.

#### ❖ Scolarità

La scolarità media del gruppo di controllo è di 16.7 ( $\pm 2.5$  SD) anni, questa va da un minimo di 8 ad un massimo di 20 anni. Nel gruppo con diagnosi di MCI la media è di 16.4 ( $\pm 2.7$  SD) anni, con un minimo di 9 ed un massimo di 20. Non c'è differenza tra i due gruppi (p-value > 0.05).

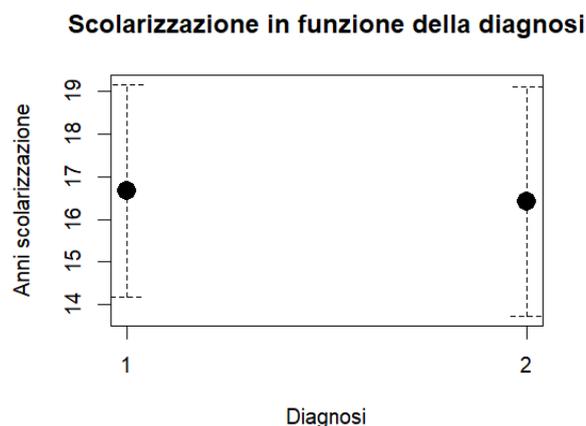


Figura 3. Media e intervallo di confidenza degli anni di studio nei controlli (=1) e negli MCI (=2).

Per quanto riguarda il volume di WMH, chi ha volumi maggiori ha una scolarizzazione media di 16.5 ( $\pm 2.6$  SD), la minima di 9 anni e la massima di 20; tra chi ha volumi inferiori di WMH la media rimane di 16.5 ( $\pm 2.6$  SD) con minimo di 8 e

massimo di 20 anni. In entrambi i casi, non esistono differenze tra i due gruppi (p-value > 0.05).

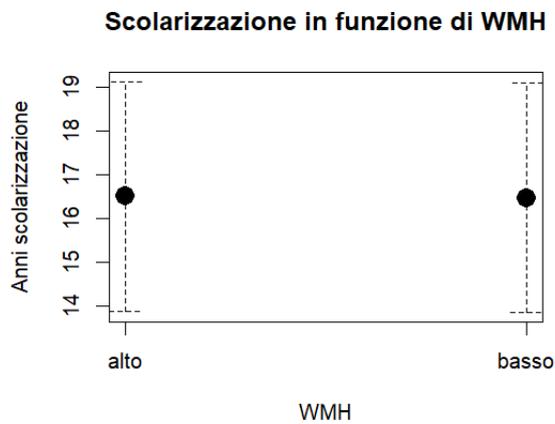


Figura 4. Mostra media e intervallo di confidenza degli anni di studi nei gruppi con alto e basso WMH.

#### ❖ Sesso

Il 44.9% (71) dei controlli è di sesso maschile, il restante 55.1% (87) femminile. Tra gli individui con diagnosi di MCI il 56.1% (170) sono maschi e il 43.9% (133) femmine. Il test del chi<sup>2</sup> ha p-value significativo (0.03) e indica una relazione con un basso effect size (Phi = 0.11).

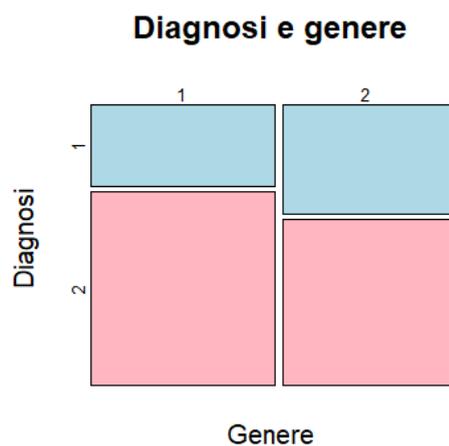


Figura 5. Suddivisione del campione tra Diagnosi: controlli (=1), MCI (=2) e Genere: 1=maschi, 2=femmine.

Il 57% (131) del campione con volumi maggiori di WMH è maschio, il 43% (99) femmina. Tra i soggetti con volumi inferiori di WMH il 47.6% (110) è maschio mentre

il 52.4% (121) è femmina. Il p-value supera 0.05 per cui non sembra esistere una relazione tra le due variabili.

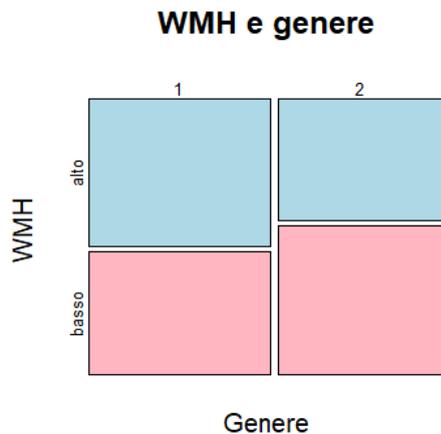


Figura 6. Suddivisione del campione tra WMH (alto e basso) e Genere: 1=maschi, 2=femmine.

#### ❖ Volume della sostanza grigia (GMV)

La media di GMV nei controlli è di 621.1 ml ( $\pm 64.7$  SD), va da un minimo di 390.3 ml ad un massimo di 762 ml. Nel gruppo con diagnosi di MCI la media è di 611.7 ml ( $\pm 70$  SD), con un minimo di 401.9 ml ed un massimo di 871.9 ml. Tra le medie dei due gruppi non è dimostrabile una differenza significativa (p-value > 0.05).

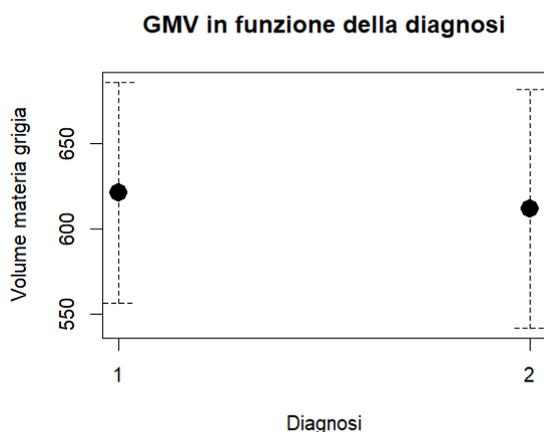


Figura 7. Mostra media e intervallo di confidenza di GMV nei controlli (=1) e negli MCI (=2).

Per quanto riguarda WMH, chi ha volumi maggiori ha media di 603.8 ml ( $\pm 71.5$  SD), la minima di 390.3 ml e la massima di 814.8 ml; tra chi ha volumi inferiori di WMH la

media è di 626 ml ( $\pm 63.6$  SD) con minimo di 453.2 ml e massimo di 871.9 ml. Anche se di piccola entità (Cohen D = -0.33), dall'analisi si evince una differenza tra le medie dei due gruppi.

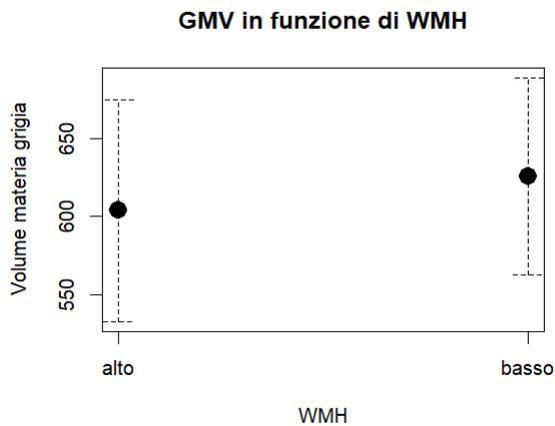


Figura 8. Mostra media e intervallo di confidenza di GMV nei gruppi con alto e basso WMH.

❖ Volume della sostanza bianca (WMV)

La media di WMV nei controlli è di 407.3 ml ( $\pm 52.2$  SD), va da un minimo di 292.6 ml ad un massimo di 562.1 ml. Nel gruppo con diagnosi di MCI la media è di 415.7 ml ( $\pm 53.7$  SD), con un minimo di 266.4 ml ed un massimo di 607.4 ml. I due gruppi sembrano appartenere alla stessa popolazione, non esiste differenza tra i due gruppi (p-value > 0.05).

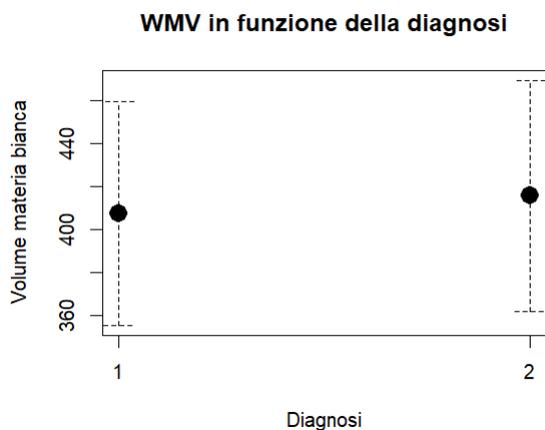


Figura 9. Mostra media e intervallo di confidenza di WMV nei controlli (=1) e negli MCI (=2).

Per quanto riguarda WMH, chi ha volumi maggiori ha media di 419.5 ml ( $\pm 54.4$  SD), la minima di 266.4 ml e la massima di 607.4 ml; tra chi ha volumi inferiori di WMH la media è di 406.1 ml ( $\pm 51.4$  SD) con minimo di 300.6 ml e massimo di 559.4 ml. L'analisi evidenzia una differenza tra le medie dei due gruppi di piccola entità (Cohen D = 0.25).

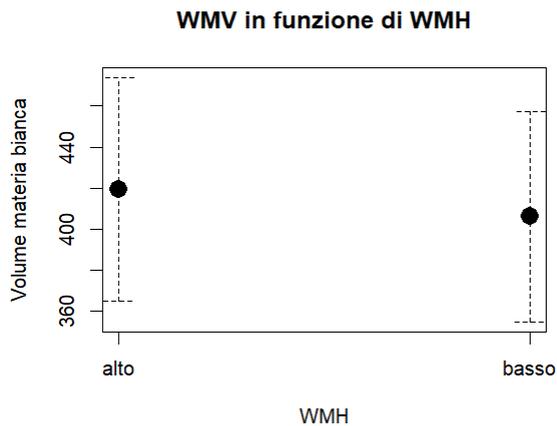


Figura 10. Mostra media e intervallo di confidenza di WMV nei gruppi con alto e basso WMH.

❖ Positività della beta amiloide alla PET

Il 67.1% (106) dei controlli è negativo, il restante 32.9% (52) è positivo alla beta amiloide alla PET. Tra gli individui con MCI il 39.3% (119) è negativo mentre il 60.7% (184) positivo. Esiste una relazione tra diagnosi e beta amiloide ma di bassa entità (Phi = 0.26).

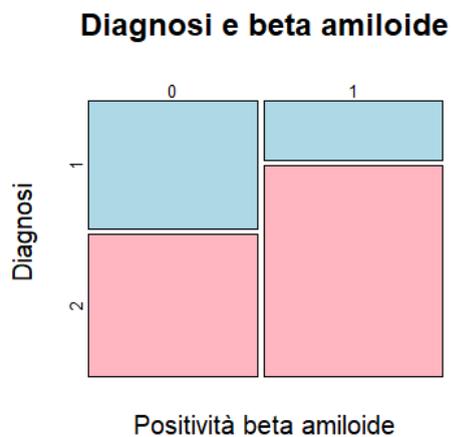


Figura 11. Suddivisione del campione tra Diagnosi: controlli (=1), MCI (=2) e beta amiloide anomala: negativa (=0), positiva (=1).

Tra chi ha volumi maggiori di WMH il 37.8% (87) è negativo alla beta amiloide alla PET, mentre il 62.2% (143) è positivo. Tra chi ha volumi inferiori il 59.7% (138) è negativo mentre il 40.3% (93) è positivo. Esiste una relazione di bassa entità tra WMH e positività alla beta amiloide ( $\Phi = 0.22$ ).

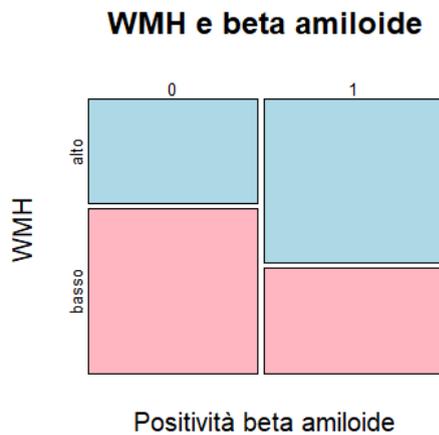


Figura 12. Suddivisione del campione tra WMH e beta amiloide anomala: negativa (=0), positiva (=1).

❖ Livelli di beta amiloide nel liquido cerebrospinale (CSF)

La media di  $A\beta$  nei controlli è di 1424.4 pg/mL ( $\pm 667.5$  SD), va da un minimo di 203 pg/mL ad un massimo di 3462 pg/mL. Nel gruppo con diagnosi di MCI la media è di 1039.1 pg/mL ( $\pm 547.1$  SD), con un minimo di 267.2 pg/mL ed un massimo di 3331 pg/mL.

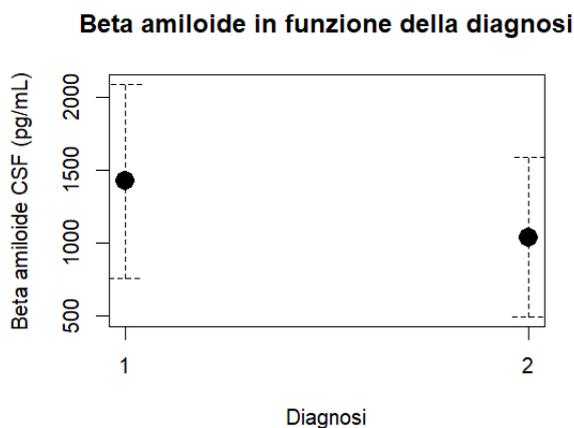


Figura 13. Mostra media e intervallo di confidenza della beta amiloide nei controlli (=1) e negli MCI (=2).

Per quanto riguarda WMH, chi ha volumi maggiori ha una concentrazione media di A $\beta$  di 992.7 pg/mL ( $\pm$ 511.3 SD), con valori minimi di 203 pg/mL e massimi di 2741 pg/mL; tra chi ha volumi inferiori di WMH la media di concentrazione è di 1348.8 pg/mL ( $\pm$ 663.6 SD) con un minimo di 312.3 pg/mL e un massimo di 3462 pg/mL. Sia tra i gruppi controllo/MCI (Cohen D = 0.65) che tra i gruppi con minori o maggiori volumi di WMH (Cohen D = -0.6) i dati indicano che sono presenti differenze significative tra le medie ed effetti di media entità.

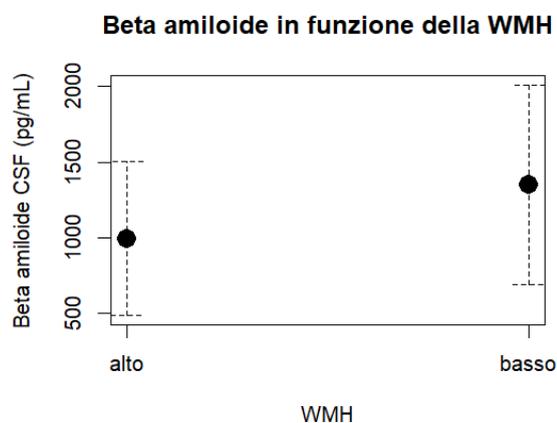


Figura 14. Mostra media e intervallo di confidenza della beta amiloide nei gruppi con alto e basso WMH.

❖ Livelli di tau nel liquido cerebrospinale (CSF)

La media di concentrazione di proteina tau nei controlli è di 243.7 pg/mL ( $\pm$ 90.8 SD), essa va da un minimo di 88.7 pg/mL ad un massimo di 574.2 pg/mL. Nel gruppo con diagnosi di MCI la media è di 291.6 pg/mL ( $\pm$ 136.8 SD), con un minimo di 99.8 pg/mL ed un massimo di 827.8 pg/mL. Il p-value ( $<$ 0.001) indica una differenza tra i due gruppi, ma di piccola entità (Cohen D = -0.39).

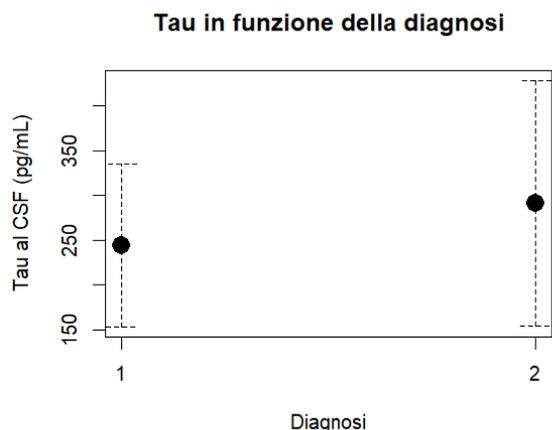


Figura 15. Mostra media e intervallo di confidenza della tau nei controlli (=1) e negli MCI (=2).

Per quanto riguarda WMH, in chi ha volumi maggiori la media di tau è di 287.9 pg/mL ( $\pm 134.6$  SD), la minima di 88.7 pg/mL e la massima di 827.8 pg/mL; tra chi ha volumi inferiori di WMH la media è di 262.6 pg/mL ( $\pm 113.5$  SD) con minimo di 99.8 pg/mL e massimo di 675.6 pg/mL. La differenza tra le medie è di piccola entità (Cohen D = 0.2).

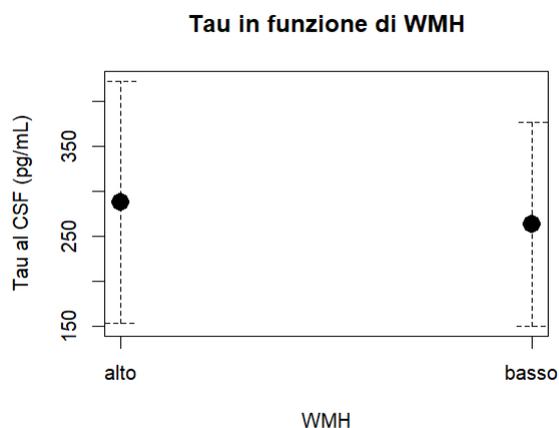


Figura 16. Mostra media e intervallo di confidenza della tau nei gruppi con alto e basso WMH.

❖ Livelli di tau fosforilata nel liquido cerebrospinale (CSF)

La media di concentrazione di proteina tau fosforilata nei controlli è di 22.1 pg/mL ( $\pm 9.1$  SD), essa va da un minimo di 8.3 pg/mL ad un massimo di 60 pg/mL. Nel gruppo con diagnosi di MCI la media è di 28.2 pg/mL ( $\pm 15.3$  SD), con un minimo di

8.2 pg/mL ed un massimo di 92.1 pg/mL. La differenza tra le medie è significativa (p-value < 0.001) ma l'effetto è di bassa entità (Cohen D = -0.46).

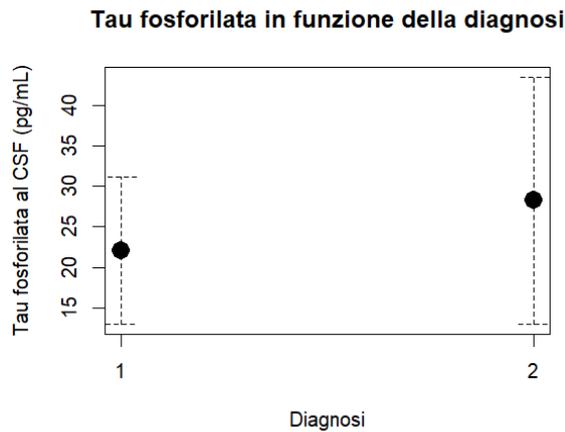


Figura 17. Mostra media e intervallo di confidenza della p-tau nei controlli (=1) e negli MCI (=2).

Per quanto riguarda WMH, in chi ha volumi maggiori la media di tau fosforilata è di 27.8 pg/mL ( $\pm 15$  SD), la minima di 8.3 pg/mL e la massima di 92.1 pg/mL; tra chi ha volumi inferiori di WMH la media è di 24.5 pg/mL ( $\pm 12.3$  SD) con minimo di 8.2 pg/mL e massimo di 76.5 pg/mL. Anche in questo caso la differenza tra le medie è significativa (p-value = 0.01) e l'effect size ne indica una bassa entità (Cohen D = 0.24).

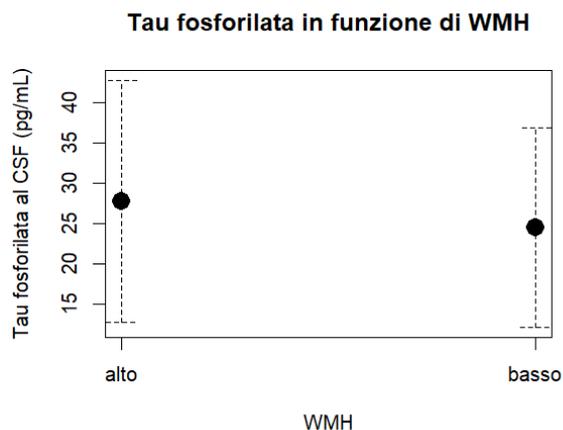


Figura 18. Mostra media e intervallo di confidenza della p-tau nei gruppi con alto e basso WMH.

### ❖ Punteggio del MMSE

La media del test nei controlli è di 29.1 ( $\pm 1.1$  SD), va da un minimo di 24 ad un massimo di 30. Nel gruppo con diagnosi di MCI la media è di 28.1 ( $\pm 1.7$  SD), con un minimo di 23 ed un massimo di 30. I due gruppi appartengono a popolazioni diverse, le medie sono significativamente differenti ( $p$ -value  $< 0.001$ ; Cohen D = 0.65).

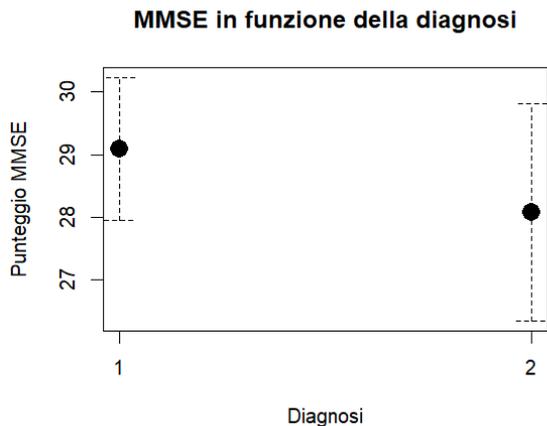


Figura 19. Mostra media e intervallo di confidenza dell'MMSE nei controlli (=1) e negli MCI (=2).

Per quanto riguarda WMH, chi ha volumi maggiori ha una media del MMSE di 28.3 ( $\pm 1.7$  SD), la minima di 24 e la massima di 30; tra chi ha volumi inferiori di WMH la media è di 28.6 ( $\pm 1.6$  SD) con minima di 23 e massima di 30. La differenza tra i due gruppi è trascurabile ( $p$ -value  $> 0.05$ ).

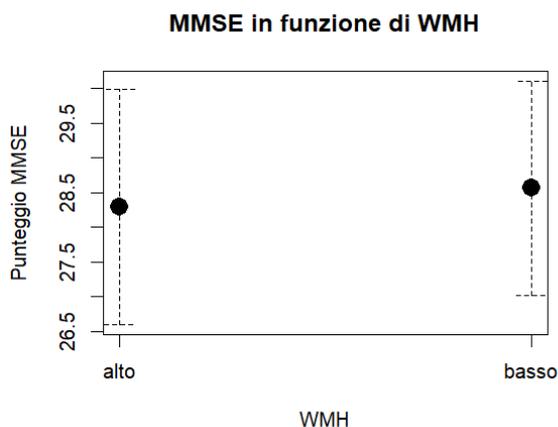


Figura 20. Mostra media e intervallo di confidenza dell'MMSE nei gruppi con alto e basso WMH.

❖ **Punteggi nei test della memoria**

La media del test nei controlli è di 1.1 ( $\pm 0.6$  SD), va da un minimo di -0.3 ad un massimo di 3.1. Nel gruppo con diagnosi di MCI la media è di 0.3 ( $\pm 0.7$  SD), con un minimo di -1.5 ed un massimo di 2. La differenza tra i due gruppi è significativa e l'effect size è di ampia entità (Cohen D = 1.35).

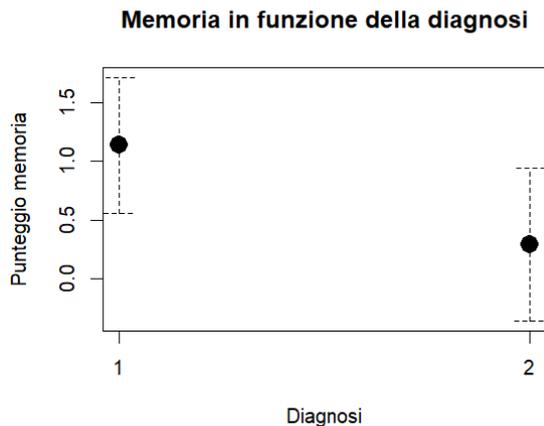


Figura 21. Mostra media e intervallo di confidenza del punteggio di memoria nei controlli (=1) e negli MCI (=2).

Per quanto riguarda WMH, chi ha volumi maggiori ha media nel punteggio di memoria di 0.4 ( $\pm 0.7$  SD), la minima di -1.5 e la massima di 2.3; tra chi ha volumi inferiori di WMH la media è di 0.8 ( $\pm 0.8$  SD) con minima di -1.2 e massima di 3.1. Nonostante un effect size di bassa entità (Cohen D = -0.49) anche in questo caso esiste una differenza tra le medie dei due gruppi.

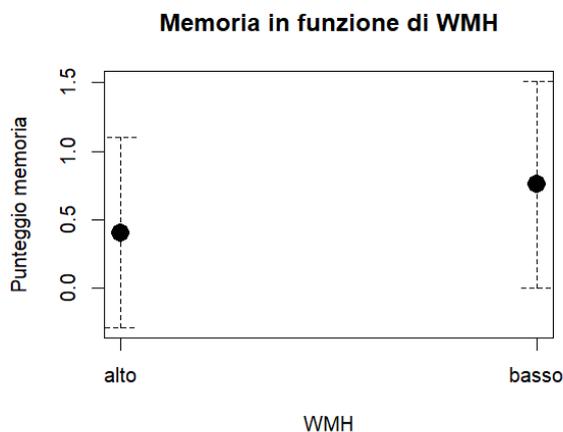
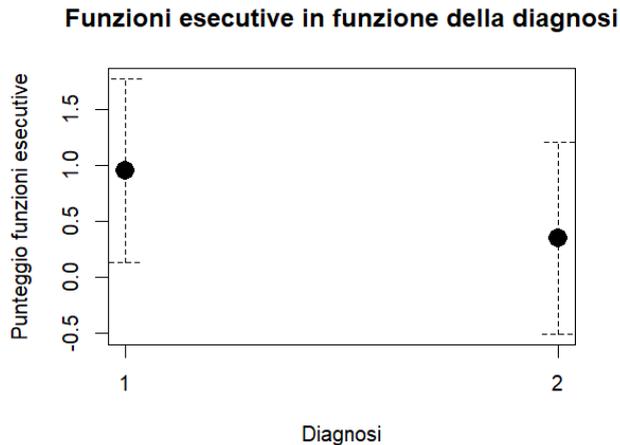


Figura 22. Mostra media e intervallo di confidenza del punteggio di memoria nei gruppi con alto e basso WMH.

❖ **Punteggi nei test nelle funzioni esecutive**

La media del test nei controlli è di 1 ( $\pm 0.8$  SD), va da un minimo di -1 ad un massimo di 3. Nel gruppo con diagnosi di MCI la media è di 0.4 ( $\pm 0.9$  SD), con un minimo di -2 ed un massimo di 2.6. Sembra esistere una differenza significativa tra i due gruppi, con un effetto di media entità (Cohen D = 0.72).



*Figura 23. Mostra media e intervallo di confidenza del punteggio nelle funzioni esecutive nei controlli (=1) e negli MCI (=2).*

Per quanto riguarda WMH, in chi ha volumi maggiori la media nel punteggio nelle funzioni esecutive di 0.3 ( $\pm 0.8$  SD), la minima di -2 e la massima di 2.7; tra chi ha volumi inferiori di WMH la media è di 0.8 ( $\pm 0.9$  SD) con minima di -2 e massima di 3. Il p-value indica una differenza significativa, che ha un effetto di piccola entità (Cohen D = -0.49).

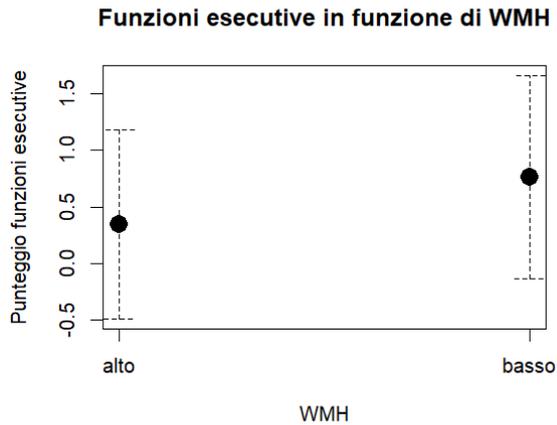


Figura 24. Mostra media e intervallo di confidenza del punteggio nelle funzioni esecutive con alto e basso WMH.

❖ Punteggi nei test del linguaggio

La media del test nei controlli è di 1 ( $\pm 0.7$  SD), va da un minimo di -1 ad un massimo di 3.1. Nel gruppo con diagnosi di MCI la media è di 0.3 ( $\pm 0.8$  SD), con un minimo di -1.9 ed un massimo di 2.2. Esiste una differenza tra le medie, con un ampio effect size (Cohen D = 0.89).

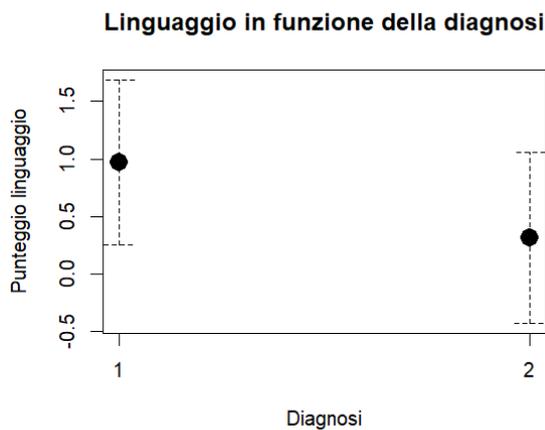


Figura 25. Mostra media e intervallo di confidenza del punteggio del linguaggio nei controlli (=1) e negli MCI (=2).

Per quanto riguarda WMH, in chi ha volumi maggiori la media nel punteggio nel linguaggio di 0.4 ( $\pm 0.8$  SD), la minima di -1.9 e la massima di 3.1; tra chi ha volumi inferiori di WMH la media è di 0.7 ( $\pm 0.8$  SD) con minima di -1.9 e massima di 2.8. La

differenza tra le medie ha un effect size di piccola entità (Cohen D = -0.39).

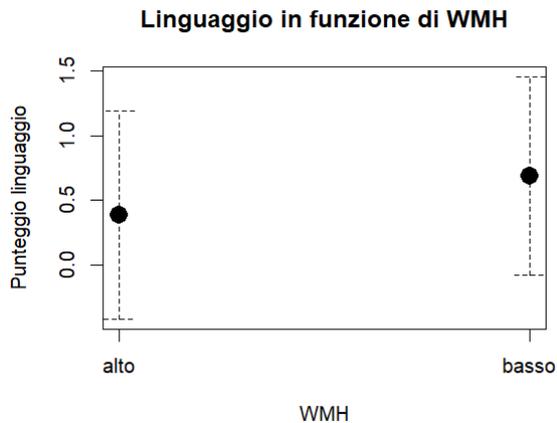


Figura 26. Mostra media e intervallo di confidenza del punteggio del linguaggio gruppi con alto e basso WMH.

#### ❖ Punteggi nei test delle funzioni visuospatiali

La media del test nei controlli è di 0.3 ( $\pm 0.6$  SD), va da un minimo di -1.3 ad un massimo di 0.7. Nel gruppo con diagnosi di MCI la media è di -0.04 ( $\pm 0.7$  SD), con un minimo di -2.5 ed un massimo di 0.7. Si può evidenziare un piccolo effetto (Cohen D = 0.43) nella differenza delle medie dei due gruppi ( $p$ -value < 0.001).

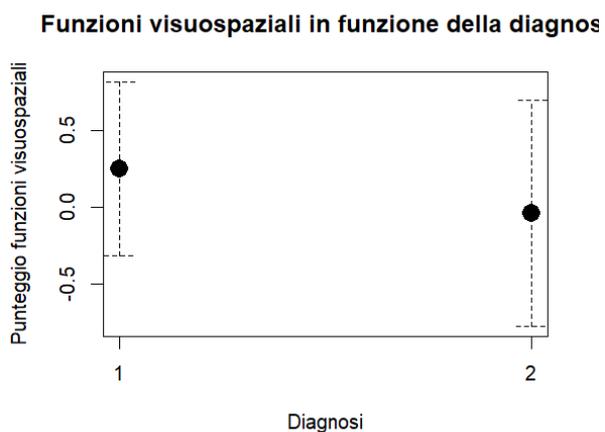


Figura 27. Mostra media e intervallo di confidenza dei punteggi nelle funzioni visuospatiali nei controlli (=1) e negli MCI (=2).

Per quanto riguarda WMH, chi ha volumi maggiori ha media nel punteggio nelle funzioni visuospatiali di 0.1 ( $\pm 0.7$  SD), la minima di -2.2 e la massima di 0.7; tra chi ha volumi inferiori di WMH la media è di 0.04 ( $\pm 0.7$  SD) con minima di -2.5 e massima di 0.7. Non vi è differenza tra i due gruppi ( $p$ -value  $> 0.05$ ).

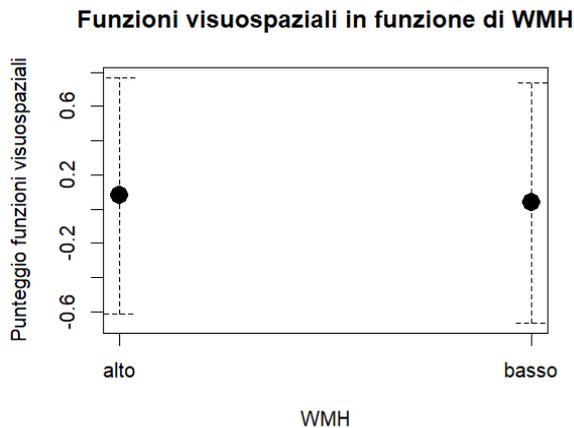


Figura 28. Mostra media e intervallo di confidenza dei punteggi delle funzioni visuospatiali nei gruppi con alto e basso WMH.

❖ **Punteggio al Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI)**

La media del test nei controlli è di 0.5 ( $\pm 1.2$  SD), va da un minimo di 0 ad un massimo di 7. Nel gruppo con diagnosi di MCI la media è di 2 ( $\pm 2.8$  SD), con un minimo di 0 ed un massimo di 24. Sembra esistere una differenza tra i due gruppi da cui risulta un medio effect size (Cohen D = -0.64).

**Psychiatric Inventory Questionnaire in funzione dell**

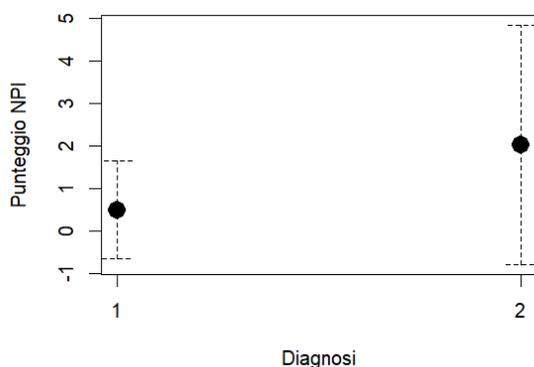
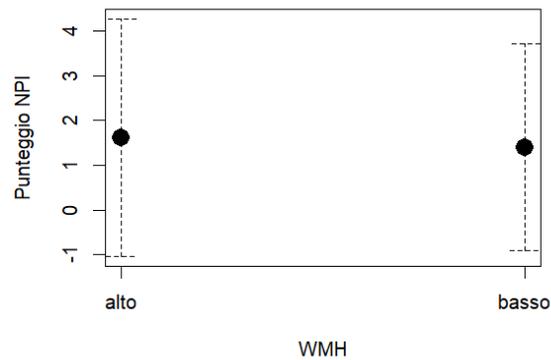


Figura 29. Mostra media e intervallo di confidenza dell'NPI nei controlli (=1) e negli MCI (=2).

Per quanto riguarda WMH, chi ha volumi maggiori ha media nel punteggio al NPI di 1.6 ( $\pm 2.7$  SD), la minima di 0 e la massima di 24; tra chi ha volumi inferiori di WMH la media è di 1.4 ( $\pm 2.3$  SD) con minima di 0 e massima di 13. Non è dimostrabile una differenza tra i due gruppi ( $p$ -value  $> 0.05$ ).

**Psychiatric Inventory Questionnaire in funzione di**



*Figura 30. Mostra media e intervallo di confidenza dell'NPI nei gruppi con alto e basso WMH.*

Di seguito vengono rappresentati i dati riepilogativi:

*Tabella 2. Medie, deviazioni standard, p-value dei t-test e chi<sup>2</sup> ed effect size nel gruppo di controllo e nel gruppo con diagnosi di MCI.*

Variabile	Controlli	MCI	p-value	effect size
N - %	158 - 34,3%	303 - 65,7%		
Età	72.8 ± 5.9 SD	71.7 ± 7.3 SD	>0.05	
Educazione	16,7 ± 2,5	16,4 ± 2,7	>0,05	-
Genere	71 M - 87 F	17 M - 133 F	<0,001	0,11
Volume sostanza bianca	621,1 ± 64,7	611,7 ± 70	> 0,05	-
Volume sostanza grigia	407,3 ± 52,2	415,7 ± 53,7	> 0,05	-
Beta amiloide alla PET	106 - 67,1%	52 - 32,9%	<0,001	0,26
Beta amiloide in CSF	1424,4 ± 667,5	1039,1 ± 547,1	<0,001	0,65
Tau in CSF	243,7 ± 90,8	291,6 ± 138,8	<0,001	-0,39
Tau fosforilata in CSF	22,1 ± 9,1	28,2 ± 15,3	<0,001	-0,46
MMSE	29,1 ± 1,1	28,1 ± 1,7	<0,001	0,65
Memoria	1,1 ± 0,6	0,3 ± 0,7	<0,001	1,35
Funzioni esecutive	1 ± 0,8	0,3 ± 0,9	<0,001	0,72
Linguaggio	1 ± 0,7	0,3 ± 0,8	<0,001	0,89
Funzioni visuospatiali	0,3 ± 0,6	-0,1 ± 0,7	<0,001	0,43
NPI	0,5 ± 1,2	2 ± 2,8	<0,001	-0,64

Tabella 3. Medie, deviazioni standard, p-value dei t-test e chi<sup>2</sup> ed effect size nei gruppi con WMH minore e maggiore.

Variabile	WMH alto	WMH basso	p-value	effect size
N - %	230 - 49%	231 - 50.1%		
Età	74.6 ± 6.2 SD	69.7 ± 6.6 SD	<0,001	0,77
Educazione	16,5 ± 2,6	16,5 ± 2,6	>0,05	-
Genere	131 M - 99 F	110 M - 121 F	>0,05	-
Volume sostanza bianca	603,8 ± 71,5	626 ± 63,6	< 0,001	0,25
Volume sostanza grigia	419,5 ± 54,4	406,1 ± 51,4	0,007	-0,33
Beta amiloide PET	119 - 39,3%	184 - 60,7%	<0,001	0,22
Beta amiloide CSF	992,7 ± 511,3	1348,8 ± 663,6	<0,001	-0,6
Tau CSF	287,9 ± 134,6	262,6 ± 113,5	0,03	0,2
Tau fosforilata CSF	27,8 ± 15	24,5 ± 12,3	0,01	0,24
MMSE	28,3 ± 1,7	28,6 ± 1,6	>0,05	-
Memoria	0,4 ± 0,7	0,8 ± 0,8	<0,001	-0,49
Funzioni esecutive	0,3 ± 0,8	0,8 ± 0,9	<0,001	-0,49
Linguaggio	0,4 ± 0,8	0,7 ± 0,8	<0,001	-0,39
Funzioni visuo-spaziali	0,1 ± 0,7	0,1 ± 0,7	>0,05	-
NPI	1,6 ± 2,7	1,4 ± 2,3	>0,05	0,09

## 4.2.2 Analisi statistica

### Funzioni cognitive

Nell'approfondire l'obiettivo primario dello studio sono state svolte una serie di analisi per indagare la relazione tra sintomi cognitivi e comportamentali e le WMH, tra cui la costruzione di modelli lineari generalizzati e l'ANCOVA. In ogni modello sono state inserite come covariate età e sesso in modo tale da eliminarne l'effetto già dimostrato in letteratura (Dubois et al., 2021).

Dai risultati emerge che sia possibile affermare che le WMH provochino un peggioramento della severità dei sintomi ( $p\text{-value} < 0.001$ ), appartenere al gruppo con volumi maggiori di iperintensità rende 3 volte meno probabile appartenere anche al gruppo dei soggetti sani (controlli). Tenuto conto dell'effetto dell'età e del sesso questo modello spiega il 9% della variabilità ( $\text{pseudo } R^2 = 0.09$ ) del gruppo di appartenenza (MCI o controlli).

#### ❖ Memoria

La relazione tra WMH e memoria, tolti gli effetti delle covariate risulta significativa, con un  $p\text{-value} < 0.001$  (0.00016). Secondo l' $R^2$  multiplo (coefficiente di effect size utilizzato nell'analisi) il modello spiega il 9.77% della variabilità delle capacità di memoria, che rimane simile in popolazione ( $R^2 \text{ adjusted} = 0.0917$ ). Il modello sembra spiegare la variabilità della memoria 16 volte in più rispetto all'errore (rapporto  $F = 16.49$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ ), ma la correlazione tra i residui (test di Durbin – Watson) del modello è significativa per cui il rapporto  $F$  non è affidabile. In

conclusione il modello propone che passando dal gruppo con volumi maggiori di WMH al gruppo con valori inferiori, la media nei test di memoria si alza di 0.27.

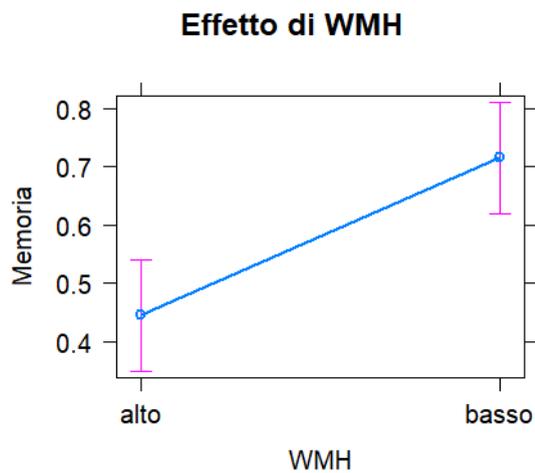


Figura 31. Mostra l'effetto delle WMH sulla media dei punteggi della memoria.

L'interazione tra le iperintensità e la diagnosi nella variazione dei punteggi di memoria non è significativa ( $p\text{-value} > 0.05$ ). Sembra visibile una minima differenza nella pendenza della retta nel grafico che sembra indicare un peggioramento nei punteggi aggregati di memoria maggiore nei soggetti con MCI che hanno volumi maggiori di iperintensità rispetto a chi ha volumi minori. Questa differenza non è però significativa.

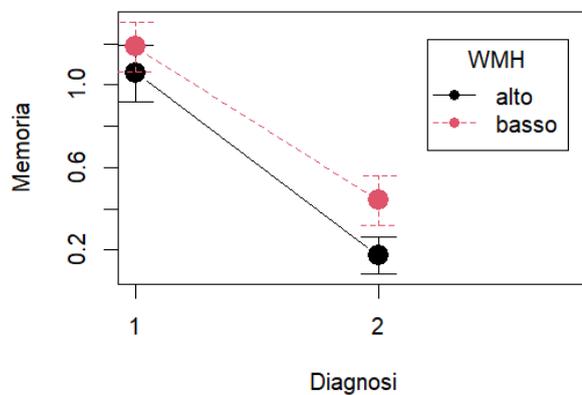


Figura 32. Mostra l'interazione tra diagnosi e WMH nei punteggi della memoria.

## ❖ Funzioni esecutive

Anche in questo caso tolto l'effetto delle covariate la relazione è significativa ( $p\text{-value} = 0.00451$ ). L'effect size passa da 13 ( $R^2_m = 0.128$ ) a 12 ( $R^2_{adj} = 0.123$ ) in popolazione e il rapporto F è significativo ( $F = 22.4$ ,  $p\text{-value} < 0.001$ ) per cui il modello spiega circa 22 volte in più la variabilità dei punteggi delle funzioni esecutive rispetto all'errore. Sembrerebbe quindi possibile affermare che passando dal gruppo con maggior volume di WMH a quello con volume minore le medie dei punteggi salgono di 0.24.

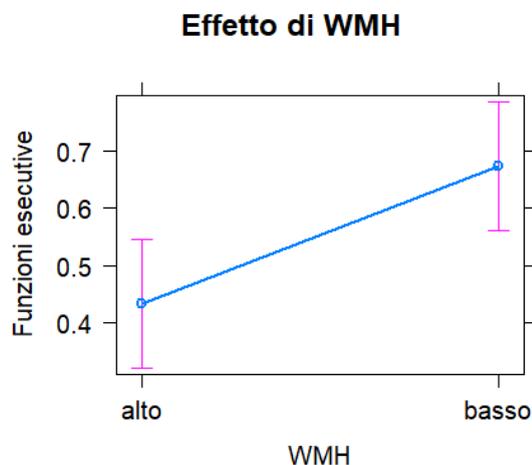


Figura 33. Mostra l'effetto delle WMH sulla media dei punteggi delle funzioni esecutive.

L'analisi dell'interazione tra le WMH e la diagnosi mostra che l'effetto delle iperintensità provoca un peggioramento di pari entità nei punteggi compositi delle funzioni esecutive, sia nei controlli che negli MCI, indicando che non ci sono differenze tra questi gruppi. L'interazione non è infatti significativa ( $p\text{-value} > 0.05$ ).

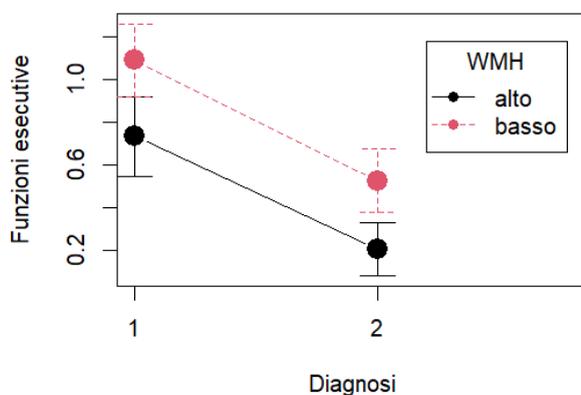


Figura 34. Mostra l'interazione tra diagnosi e WMH nei punteggi delle funzioni esecutive.

#### ❖ Funzioni visuo-spaziali

L'analisi non risulta significativa ( $p\text{-value} = 0.34$ ), come visibile anche graficamente le medie dei due gruppi risultano sovrapposte. Non è possibile affermare che esista un effetto delle iperintensità della sostanza bianca sulle funzioni visuo-spaziali nel campione considerato.

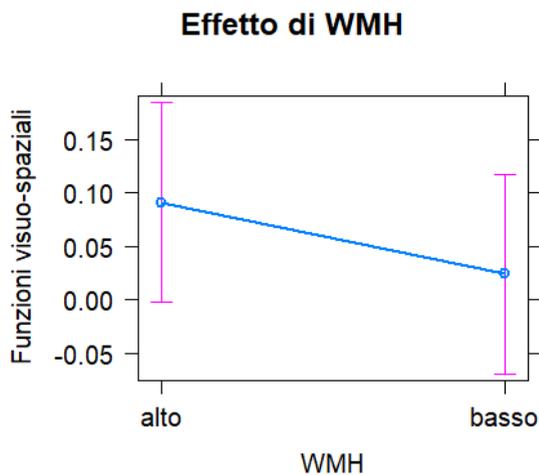


Figura 35. Mostra l'effetto delle WMH sulla media dei punteggi delle funzioni visuospatiali.

#### ❖ Linguaggio

L'ANCOVA con un  $p\text{-value}$  di 0.015 risulta significativa, la relazione appare più debole delle precedenti in quanto il volume di WMH sembra spiegare solo il 7% della variabilità del punteggio nelle capacità di linguaggio ( $R^2_m = 0.072$ ) e scende leggermente in popolazione ( $R^2_{adj} = 0.066$ ). Il modello spiega quasi 12 volte ( $F = 11.86$ ) in più la variabilità del linguaggio rispetto all'errore. I punteggi nei test linguistici sembrano maggiori nel gruppo con WMH inferiori.

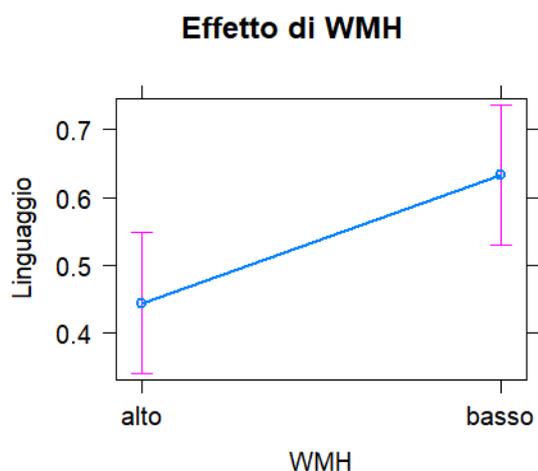


Figura 36. Mostra l'effetto delle WMH sulla media dei punteggi del linguaggio.

L'interazione tra le WMH e la diagnosi risulta significativa nei punteggi del linguaggio ( $p$ -value = 0.026,  $R^2_m$  = 0.18). Nel grafico è possibile notare che nei controlli non ci sono differenze nei punteggi nel linguaggio al variare dei volumi di WMH, mentre tra i soggetti con MCI chi ha volumi maggiori di iperintensità ha punteggi significativamente inferiori nei test di linguaggio rispetto a chi ha volumi inferiori. Ciò sembra confermare che esiste un differente effetto delle WMH tra i due gruppi.

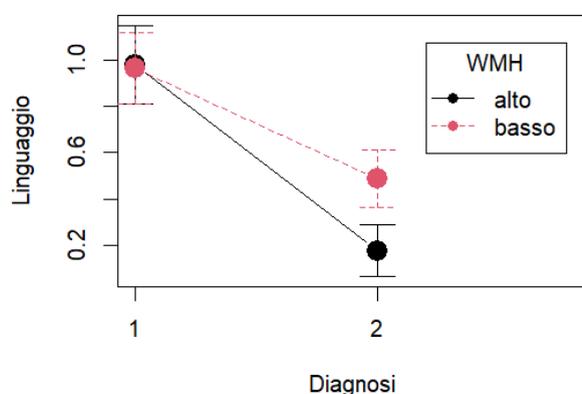


Figura 37. Mostra l'interazione tra diagnosi e WMH nei punteggi del linguaggio.

Quando al modello con interazione tra WMH e diagnosi vengono aggiunte le covariate, l'effetto dell'interazione sui punteggi di linguaggio non è più significativo ( $p$ -value > 0.05).

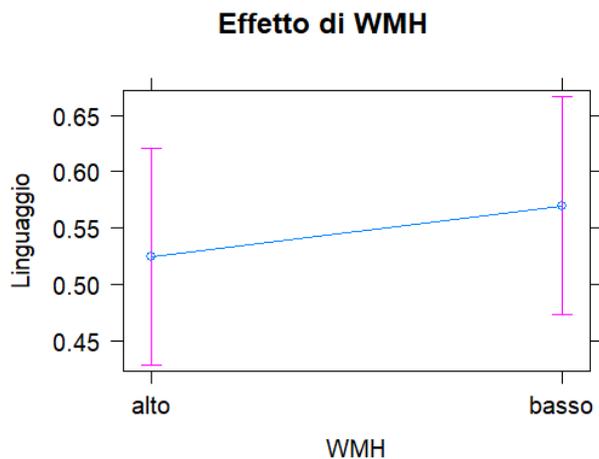


Figura 38. Mostra l'effetto dell'interazione tra WMH e diagnosi sulla media dei punteggi del linguaggio una volta considerate le covariate età e sesso.

❖ Neuropsychiatric Inventory Questionnaire

L'NPI, tolti gli effetti delle covariate, non è significativo (p-value = 0.33), nel campione non è quindi possibile dimostrare un effetto di WMH sui sintomi comportamentali e/o psichiatrici.

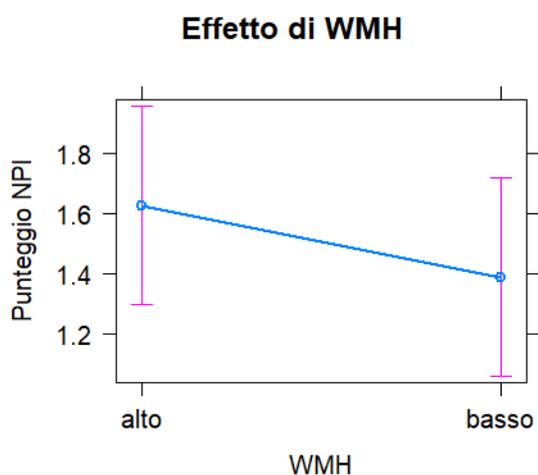


Figura 39. Mostra l'effetto delle WMH sulla media dei punteggi dell'NPI.

## Biomarker

La relazione tra i biomarcatori (livelli di beta amiloide, tau e tau fosforilata nel CSF) e WMH è stata indagata attraverso il modello lineare generalizzato, che ha restituito significatività solo per la beta amiloide ( $p\text{-value} < 0.001$ ), con un effect size di 0.112 (Nagelkerke con range tra 0 e 1), la quale è verosimilmente maggiore nei soggetti con volume inferiore di iperintensità della sostanza bianca.

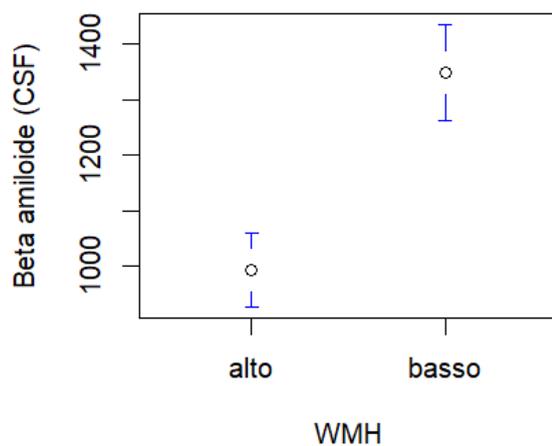


Figura 40. Mostra l'effetto delle WMH sulla media della beta amiloide nel CSF.

Anche la beta amiloide alla PET mostra una relazione con la presenza di WMH ( $p\text{-value} < 0.001$ ), ma ha un effect size molto basso, pari a 0.041. La concentrazione della proteina a livello cerebrale risulta maggiore nel gruppo con volumi superiori di WMH.

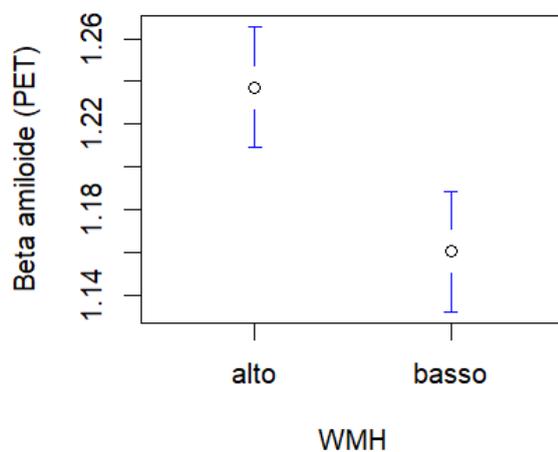


Figura 41. Mostra l'effetto delle WMH sulla media della beta amiloide alla PET.

## Volumi alla PET

Sembra esistere una relazione tra il volume della materia grigia e le WMH. Il p-value è inferiore allo 0.001 ma l'effect size è molto piccolo ( $R^2 = 0.03$ ), WMH spiega solo il 3% della variabilità del volume della materia grigia.

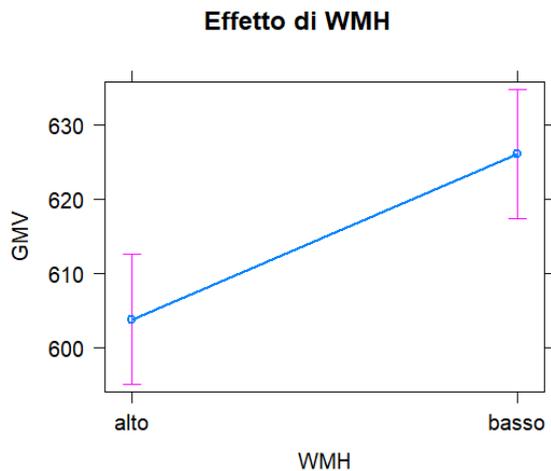


Figura 42. Mostra l'effetto delle WMH sulla media del volume della sostanza grigia.

La relazione tra le WMH e il volume della materia bianca è significativa (p-value = 0.007) ma anche in questo caso l'effect size è molto piccolo ( $R^2 = 0.02$ ).

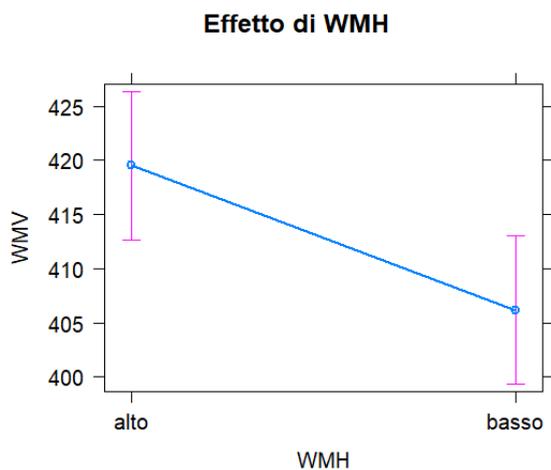


Figura 43. Mostra l'effetto delle WMH sulla media del volume della sostanza bianca.

I volumi dell'ippocampo destro e sinistro non sembrano correlati con la presenza di valori più o meno alti di WMH (p-value > 0.05).

Dati ulteriori

Nel campione analizzato possono essere riconfermati i dati esposti nell'introduzione di questo studio, tra cui:

- I sintomi comportamentali, di memoria e linguaggio risultano significativi nel predire l'appartenenza o meno al gruppo di MCI (p-value < 0.001, Pseudo R<sup>2</sup> = 0.55).
- Allo stesso modo risulta significativa la relazione tra i livelli di beta amiloide, sia nel CSF (p-value < 0.001, Pseudo R<sup>2</sup> = 0.12) che alla PET (p-value < 0.001, Pseudo R<sup>2</sup> = 0.094), con la diagnosi. L'analisi non risulta significativa per quanto riguarda la concentrazione di proteina tau e tau fosforilata nel CSF.
- Esiste una differenza tra i gruppi a seconda dei volumi di sostanza bianca (p-value = 0.005) e di sostanza grigia (p-value = 0.007) nonostante un R<sup>2</sup> molto basso (=0.03): al diminuire della sostanza grigia e all'aumentare della sostanza bianca diventa più probabile appartenere al gruppo con diagnosi di MCI.

## 5. Discussione

All'interno del campione oggetto d'analisi, sono state indagate eventuali differenze in termini di età tra il gruppo di controllo e i soggetti con Mild Cognitive Impairment (MCI), i dati ottenuti non hanno evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa nell'età tra i due gruppi, suggerendo che questa non sia un fattore determinante nell'insorgenza dell'MCI all'interno di questo campione. D'altra parte in seguito alla suddivisione dei soggetti in base all'estensione delle White Matter Hyperintensities (WMH) è stato possibile riscontrare una chiara differenza di età media tra il gruppo con volumi di WMH inferiori e quello con volumi maggiori. Questa

osservazione è in linea con le evidenze scientifiche che indicano che le iperintensità della sostanza bianca non sono associate esclusivamente a condizioni patologiche, ma possono anche verificarsi nel processo di invecchiamento fisiologico (Brickman et al., 2009). Sulla base di queste informazioni, è ragionevolmente possibile affermare che i volumi delle iperintensità della sostanza bianca tendono ad aumentare nei soggetti più anziani, indipendentemente dalla presenza o dall'assenza di MCI, suggerendo un legame intrinseco tra l'età avanzata e l'accumulo di tali lesioni.

Alcune ricerche hanno suggerito l'ipotesi che i processi sottostanti alla formazione delle WMH possano essere di natura diversa e quindi agire in modo indipendente; tra questi per esempio i meccanismi legati all'invecchiamento fisiologico o quelli correlati all'AD (Weiner et al., 2017).

In questo studio viene evidenziata la relazione significativa tra l'accumulo di beta amiloide e le WMH e ciò suggerisce che potrebbe esistere una connessione tra queste lesioni cerebrali e la malattia di Alzheimer; un dato a favore sarebbe la significatività del modello statistico anche quando viene eliminata la variabilità spiegata dall'età, indicando che l'effetto delle WMH dimostrato non dipende dall'età e quindi dalla componente dell'invecchiamento fisiologico.

Uno degli obiettivi iniziali di questa ricerca era quello di indagare la possibile correlazione tra il livello di istruzione, rappresentato qui dagli anni di scolarizzazione, e la presenza di iperintensità della sostanza bianca. Questo interesse deriva dalla riconosciuta importanza della riserva cognitiva nel contesto della malattia di Alzheimer, determinata appunto da vari fattori, tra cui gli anni di scolarizzazione

(Dubois et al., 2021; Petersen et al., 2018). Tuttavia, non è stato possibile esplorare questa relazione in modo dettagliato poiché non sono emerse associazioni significative tra gli anni di studio e la diagnosi di MCI né tra la scolarizzazione e i volumi di WMH. Emerge quindi la necessità di considerare che l'indagine di un tale concetto potrebbe richiedere dati aggiuntivi che non sono disponibili nel database utilizzato. Questi dati potrebbero includere informazioni come l'età di insorgenza dei sintomi cognitivi o informazioni che caratterizzino la riserva cognitiva in maniera più dettagliata rispetto ai soli anni di scolarizzazione. È importante notare che, nel campione considerato, gli anni di scolarizzazione presentano una limitata variabilità, il che rende difficile descrivere in maniera significativa la loro relazione con i volumi di WMH.

Relativamente al genere il campione oggetto d'analisi presenta una distribuzione che si discosta dai dati riportati nella letteratura scientifica. In particolare, è stata riscontrata una maggiore prevalenza di soggetti di sesso maschile con una diagnosi di MCI, nonostante sia ampiamente riconosciuto che il genere femminile costituisca un importante fattore di rischio nella malattia di Alzheimer (Niu et al., 2017; Dubois et al., 2021).

Questa differenza di genere è risultata statisticamente significativa ( $p\text{-value} = 0.03$ ), tuttavia è importante sottolineare che l'effect size associato a questa differenza è relativamente basso ( $\Phi = 0.11$ ), valore che potrebbe in parte spiegare la discrepanza osservata. Va inoltre considerato che il numero di partecipanti di sesso maschile e femminile è leggermente sbilanciato, con un totale di 241 partecipanti di sesso maschile e 220 di sesso femminile. Questo squilibrio potrebbe influire sulla rappresentatività dei dati e sulla validità delle conclusioni riferite al genere.

In generale la presenza di un carico maggiore di iperintensità della sostanza bianca sembra predire in parte la probabilità di appartenere al gruppo dei soggetti con MCI, suggerendo che le WMH potrebbero avere un ruolo nella malattia, con un impatto maggiore rispetto a quanto si osserva nei soggetti sani, nei quali le WMH causano comunque un deterioramento. L'indagine è quindi proseguita nel verificare se questo effetto si riflette nei singoli deficit cognitivi.

L'analisi della correlazione tra il punteggio ottenuto nel Mini-Mental State Examination (MMSE) e la diagnosi di MCI rivela chiaramente una relazione significativa tra questi due parametri. Le medie dei punteggi MMSE nei due gruppi sono sostanzialmente diverse, con un intervallo di confidenza della media nel gruppo di controllo che presenta un limite inferiore notevolmente superiore. Questo suggerisce una marcata differenza nella funzione cognitiva tra i due gruppi di soggetti, nonostante alcuni studi suggeriscano come questo test sia in realtà più discriminativo nelle fasi più avanzate della patologia (Ostrosky-Solís et al. 2000). Pur rilevando la presenza di alcuni soggetti nel gruppo di controllo con punteggi MMSE inferiori, la maggioranza di essi mostra punteggi compresi tra 28 e 30 punti, indicando un livello di funzione cognitiva generalmente conservato.

D'altra parte, per quanto riguarda l'associazione tra i volumi di WMH e i punteggi MMSE, l'analisi suggerisce che la presenza di WMH non abbia un impatto significativo su tali punteggi. Sebbene si possa notare uno spostamento leggero dell'intervallo di confidenza verso punteggi più alti nei soggetti con volumi di WMH inferiori i dati raccolti indicano che questa variazione è trascurabile.

Questo risultato suggerisce che altri fattori potrebbero contribuire in modo più significativo alla variazione nella funzione cognitiva. Si è reso necessario quindi esplorare in dettaglio i singoli domini cognitivi e identificare eventuali correlazioni più specifiche con il volume delle lesioni.

L'analisi dei risultati ai singoli test cognitivi non ha permesso l'identificazione di differenze significative tra i gruppi di studio. Di conseguenza, si è presa la decisione di concentrare l'attenzione esclusivamente sui punteggi compositi come misura di valutazione delle prestazioni in ogni dominio cognitivo. Questa scelta metodologica è stata motivata dalla considerazione che i punteggi compositi, possono offrire una rappresentazione più completa e sensibile delle differenze tra i gruppi oggetto di studio rispetto ai singoli test.

I dati ottenuti confermano l'importanza cruciale dei sintomi di deterioramento della memoria in questa fase della patologia, risultato in linea con quanto precedentemente descritto nella letteratura scientifica (Petersen et al., 1999). Tali sintomi sono ampiamente presenti nella maggior parte dei soggetti con MCI inclusi nello studio. Questa evidente disparità tra il gruppo di controllo e il gruppo di soggetti con diagnosi di MCI è ulteriormente supportata dall'effect size (Cohen D = 1.35). Inoltre non è stato possibile indagare le differenze tra i sottotipi di MCI, dei quali si dispone di dati limitati, probabilmente proprio perché si tratta di casi meno comuni (Petersen, 2004).

È interessante notare però che sembrerebbe esistere una relazione tra i punteggi di memoria minori e i volumi maggiori di iperintensità della sostanza bianca, tenendo

conto dell'effetto di età e sesso. Il modello è stato in grado di spiegare circa il 10% della variabilità dei punteggi di memoria (che si riduce al 9% quando riportato alla popolazione generale), e questa associazione si è dimostrata statisticamente significativa ( $p\text{-value} < 0.001$ ). Questo risultato conferma e supporta l'ipotesi iniziale sulla possibile esistenza di un legame tra iperintensità della sostanza bianca e deficit cognitivi, in particolare nelle capacità di memoria. Inoltre, questo collegamento sembra essere già presente nelle fasi precoci della malattia, come indicato dal fatto che nel campione non sono stati inclusi soggetti con una diagnosi di malattia di Alzheimer. Questo rafforza la nozione che le iperintensità della sostanza bianca possano influenzare negativamente le funzioni cognitive già nelle prime fasi della malattia. È da notare che risultati simili sono stati precedentemente documentati anche in soggetti sani di mezza età, in cui il carico di WMH è stato fortemente correlato a prestazioni cognitive inferiori nei compiti di memoria, con lesioni localizzate in aree specifiche (Brugulat-Serrat et al., 2020).

Sulla stessa linea, è importante sottolineare che le funzioni esecutive emergono come un altro dominio significativamente compromesso nei soggetti con MCI. Questo evidenzia un importante cambiamento nella visione dell'MCI rispetto a un passato non così remoto, in cui la presenza di deficit di memoria rappresentava l'elemento centrale per la diagnosi (Petersen, 2004).

Oggi, la comprensione dei disturbi cognitivi e dell'evoluzione delle malattie neurodegenerative come l'Alzheimer si è evoluta notevolmente. La diagnosi di MCI non si basa più esclusivamente sui deficit di memoria, ma tiene conto di una gamma più ampia di funzioni cognitive, tra cui le funzioni esecutive. Questa prospettiva più

completa riflette una maggiore consapevolezza delle sottili ma rilevanti alterazioni cognitive che possono precedere i sintomi più gravi della demenza.

Inoltre sono state evidenziate significative differenze nei punteggi di funzioni esecutive tra i soggetti con volumi maggiori e inferiori di WMH ( $p$ -value < 0.001). Questi risultati suggeriscono un'influenza rilevante delle WMH nel causare deficit in questo dominio cognitivo confermando quanto precedentemente descritto da altre ricerche (Kloppenborg et al., 2014), relazione che viene dimostrata nel presente studio nelle fasi che precedono la malattia vera e propria. Un approccio di approfondimento di questo meccanismo è stato intrapreso in uno lavoro specifico, che ha non solo confermato la correlazione tra WMH e deficit nelle funzioni esecutive, ma utilizzando il volume totale delle lesioni come covariata ha indagato le singole regioni implicate nel deficit cognitivo (Smith et al., 2011). Tra queste è emerso il ruolo significativo del braccio anteriore della capsula interna, che è implicato nella trasmissione del segnale che avviene tra la corteccia prefrontale e i nuclei mediali dorsali e anteriori del talamo, oltre alle fibre prefrontopontine, che a loro volta sono collegate con il lobo posteriore cerebellare (Smith et al., 2011). Queste evidenze portano ad un avanzamento nella comprensione delle basi neurobiologiche dei deficit nelle funzioni esecutive e rafforzano il ruolo delle WMH.

Nel corso dell'analisi dei deficit di linguaggio, è stato preso in considerazione il ruolo significativo che questo dominio potrebbe avere nel riconoscimento precoce dell'MCI, come già indicato in precedenti ricerche (Taylor & Probst, 2008; Venneri et al., 2016). I risultati dell'analisi confermano la presenza di differenze significative nei punteggi relativi al dominio del linguaggio tra i gruppi di soggetti con diagnosi di MCI e quelli senza diagnosi. Questa discrepanza è enfatizzata dalla dimensione

dell'effect size (Cohen D = 0.89). Tale effetto suggerisce che il deficit nel dominio linguistico può essere un segnale precoce delle fasi iniziali della malattia di Alzheimer.

Nell'ambito delle analisi condotte per valutare l'effetto delle WMH sui punteggi nei test del linguaggio, tra i due gruppi caratterizzati da differenti volumi di WMH è stata riscontrata una differenza significativa, seppur di entità ridotta ( $R^2_m = 0.072$ ). Questa significatività sembrava attenuarsi nel modello statistico che comprendeva età e sesso, il quale riusciva a spiegare solo il 7% della variabilità osservata nei punteggi.

Anche le funzioni visuospatiali sono significativamente correlate con la diagnosi di MCI (p-value < 0.001). All'interno del campione è emerso che vi sono individui con notevoli variazioni nelle capacità visuospatiali, tuttavia, da un'analisi ulteriore si evince che non esiste un'associazione significativa tra i punteggi dei test nelle funzioni visuospatiali e il volume di WMH.

Per quanto riguarda l'NPI tra il gruppo di controllo e quello con MCI esiste una differenza significativa tra le medie dei punteggi dimostrata dal p-value (< 0.001), inoltre, come osservabile anche dal grafico, l'intervallo di confidenza delle medie dei punteggi nel gruppo con MCI risulta essere piuttosto ampio. Tuttavia, è importante notare che non sono emerse differenze significative nei vari livelli di WMH, suggerendo che questa caratteristica potrebbe non essere direttamente associata alla sintomatologia osservata.

Successivamente, è stato condotto un esame dell'interazione tra i volumi di WMH e la diagnosi, focalizzandosi sui singoli domini cognitivi che hanno mostrato un'associazione significativa: memoria, funzioni esecutive e linguaggio.

Nell'analisi della memoria si osserva una leggera differenza nel grafico (figura 32) che sembra indicare un peggioramento maggiore nei punteggi aggregati di memoria dei soggetti con MCI che presentano volumi più elevati di iperintensità rispetto ai soggetti con volumi minori. Tuttavia, è importante notare che il p-value non raggiunge la significatività ( $p\text{-value} > 0.05$ ).

Questo risultato potrebbe essere influenzato dalla natura multidominio della diagnosi di MCI (Petersen, 2004), nel campione studiato non è presente l'informazione dettagliata sui domini deficitari di ogni soggetto, per cui le differenze tra i soggetti potrebbero interferire con i risultati. Un'analisi più accurata potrebbe essere condotta esaminando le differenze nei volumi di WMH tra i sottotipi di MCI, consentendo un'indagine più approfondita delle variazioni minime che sono state osservate in questa analisi.

In alternativa, questo risultato potrebbe suggerire che, in questa fase precoce della malattia, l'MCI, le iperintensità della sostanza bianca potrebbero non avere un effetto peggiore rispetto a quanto osservato nei soggetti sani. Questa conclusione è in contrasto con l'ipotesi secondo cui le WMH potrebbero dipendere in parte dai processi sottostanti all'AD (Garnier-Crussard et al., 2023); favorendo invece le teorie addittiva e interattiva.

Per quanto riguarda l'analisi dell'interazione tra le iperintensità e la diagnosi nei punteggi compositi delle funzioni cognitive, i risultati non sono significativi ( $p\text{-value} > 0.05$ ). Infatti passando dai controlli ai soggetti con MCI la differenza tra i punteggi di

chi ha maggiori o minori volumi di WMH rimane la stessa. Ciò implica che, sebbene esista un effetto delle iperintensità sulle funzioni esecutive, come dimostrato precedentemente, questo non cambia considerando il campione di controlli o MCI, infatti entrambe le popolazioni vengono influenzate allo stesso modo. La spiegazione di questo fenomeno potrebbe essere simile a quella avanzata per la memoria, suggerendo che potrebbe essere più informativo studiare una suddivisione del campione basata sui sottotipi di MCI.

Per quanto riguarda il linguaggio, l'interazione tra WMH e diagnosi è risultata significativa ( $p\text{-value} = 0.03$ ). Maggiori volumi di iperintensità sembrano causare un deterioramento più marcato nel linguaggio nei soggetti con MCI rispetto a quelli con volumi inferiori, mentre questa differenza non si apprezza all'interno del gruppo di controllo. Tuttavia è da tenere presente che l'introduzione nel modello delle covariate età e sesso rende l'effetto delle WMH non significativo. L'età, in particolare, è infatti strettamente correlata con le WMH (Brickman et al., 2009; De Marco et al., 2017; Bentham et al., 2019) e con la diagnosi (Albert et al., 2011), e di conseguenza, come ci si aspetta, attenua l'effetto delle WMH.

L'analisi dei volumi della sostanza grigia non ha rivelato differenze significative tra il gruppo di controllo e quello con MCI; tale risultato suggerisce che il volume della sostanza grigia potrebbe non avere implicazioni dirette sull'MCI, le quali potrebbero invece essere mediate dai volumi di WMH come riportato anche da altri lavori (Vipin et al., 2021).

Infatti ciò che emerge anche nel presente studio quando si considerano le medie dei volumi della sostanza grigia nei due gruppi con carico maggiore o minore di WMH è

che, sebbene la differenza sia di entità modesta, il gruppo con i volumi inferiori presenta, in media, un volume maggiore di sostanza grigia.

Anche per quanto riguarda il volume della sostanza bianca non vi è differenza tra il gruppo con MCI e i controlli, mentre viene evidenziata anche in questo caso una differenza tra i gruppi con volumi diversi di WMH. In particolare chi ha volumi inferiori di WMH presenta volumi inferiori della sostanza bianca.

La letteratura scientifica fornisce risultati interessanti in merito a queste osservazioni. Studi precedenti documentano una maggiore atrofia della sostanza grigia in presenza di WMH, che coinvolge in particolare i lobi frontali, parietali e occipitali (Vipin et al., 2023). Questi risultati sono stati osservati sia in soggetti senza deficit cognitivi che in pazienti con MCI e demenza. Inoltre, si è notato che l'effetto potrebbe essere maggiore nei soggetti non portatori di APOE4, suggerendo che le lesioni della sostanza bianca e l'atrofia della sostanza grigia potrebbero influenzare i vari domini cognitivi in modo differente a seconda che il soggetto sia portatore o meno di APOE4 (Vipin et al., 2023).

I risultati ottenuti da questa ricerca consolidano le evidenze esistenti nella letteratura scientifica, confermando il ruolo cruciale dei marcatori della beta amiloide come strumenti di rilievo nella diagnosi e nell'evoluzione dell'MCI. L'importanza di misurare i livelli di beta amiloide nel CSF o di valutare la sua deposizione nel cervello mediante PET emerge come un aspetto centrale nella caratterizzazione dei pazienti con MCI (Weiner et al., 2017). Nel gruppo con MCI sono infatti di più i soggetti positivi alla beta amiloide tramite PET, rappresentando il 61%, rispetto al 33% di positività tra i controlli. In modo simile, è emersa una differenza nei livelli di beta amiloide misurati nel CSF tra gli individui con MCI e i controlli. I pazienti affetti da

MCI presentano infatti una media significativamente più bassa dei livelli di beta amiloide rispetto al gruppo di controllo. Questo risultato conferma ulteriormente l'associazione tra l'accumulo di beta amiloide e l'MCI, suggerendo che la misurazione dei livelli di beta amiloide nel CSF possa rappresentare un prezioso indicatore nella diagnosi e nella valutazione dell'MCI.

All'interno dei due gruppi suddivisi in base ai volumi di WMH, sono state osservate differenze significative nei livelli della beta amiloide nel CSF, ma anche nei depositi evidenziati alla PET. L'effetto risulta più pronunciato per quanto riguarda i livelli di beta amiloide nel CSF, che risultano significativamente più bassi nei soggetti con un maggiore carico di WMH. Questa osservazione suggerisce un'associazione tra le lesioni della sostanza bianca e la concentrazione della beta amiloide, rafforzando l'ipotesi di un possibile legame tra tali lesioni e la patologia di Alzheimer (AD). Un supporto a questa relazione emerge da uno studio che giunge alle medesime conclusioni e propone un ruolo chiave del genotipo APOE4 nella connessione tra l'AD e le patologie vascolari (Kester et al., 2014).

Una serie di ricerche ha contribuito a chiarire l'associazione complessa tra le WMH, i depositi di beta amiloide e la proteina tau nel contesto della compromissione delle funzioni cognitive. In particolare Kester et al. concludono che la tau nel CSF e le WMH probabilmente contribuiscono in modo indipendente alla sintomatologia cognitiva e alla demenza (Kester et al., 2014). Un ulteriore studio condotto da McAleese e colleghi ha dimostrato che il carico cerebrale di tau fosforilata è in grado di prevedere la gravità delle WMH in tutte le regioni cerebrali, indipendentemente dal contributo dei depositi di beta amiloide (McAleese et al., 2015). In un lavoro è stata

identificata l'associazione tra WMH e i depositi di beta amiloide misurati tramite PET ma non tra WMH e proteina tau (Graff-Radford et al., 2019).

In uno studio longitudinale è stata condotta un'indagine approfondita sulla relazione tra i volumi di WMH e i biomarcatori dell'AD nel liquido cerebrospinale (t-tau, p-tau e beta amiloide) in individui inizialmente sani; uno dei risultati di questo lavoro è stato l'identificazione di una relazione tra bassi livelli di t-tau e la presenza di WMH al momento dell'insorgenza dei sintomi (Soldan et al. 2020). Questa scoperta sembra suggerire che le WMH potrebbero aumentare il rischio di incorrere nell'MCI quando la neurodegenerazione (per lo meno per quanto riguarda la componente legata alla proteina tau) è ancora in uno stadio iniziale. I ricercatori hanno infine proposto che ci sia indipendenza tra i fattori esaminati nel determinare la patologia (Soldan et al. 2020). Questo risultato potrebbe essere coerente con quelli riscontrati nel presente studio in quanto la relazione evidenziata tra t-tau e p-tau con WMH non è più significativa quando si tiene conto delle covariate età e sesso.

Complessivamente, questi studi indicano che le WMH sono un fenomeno multifattoriale, influenzato da diverse componenti patologiche nel cervello, tra cui la beta amiloide, mentre non sembra avere un ruolo la proteina tau.

I risultati nel contesto di questa indagine potrebbero fornire indicazioni che supportano l'ipotesi interattiva. Infatti nonostante le WMH non sembrano avere un effetto più deleterio nei soggetti affetti da MCI rispetto ai soggetti sani, e considerando la correlazione con i biomarcatori, sembrerebbe che vi sia un'interazione tra le WMH e la malattia di Alzheimer nel determinare i deficit cognitivi (Garnier-Crussard et al., 2023)

## 5.1 Limiti

Uno dei limiti di questo studio è rappresentato dallo squilibrio del campione, che ha comportato un numero insufficiente di partecipanti per condurre un'analisi dettagliata dei sottotipi di MCI. Questo squilibrio ha limitato la capacità di acquisire una comprensione completa delle diverse manifestazioni della patologia e delle loro specifiche caratteristiche cliniche. In particolare è possibile che questo abbia influito nella ricerca di un effetto significativo dell'interazione tra WMH e diagnosi nei vari domini cognitivi. Un futuro studio potrebbe beneficiare di un campione più ampio e meglio bilanciato in questo senso, consentendo un'analisi più approfondita dei sottotipi di MCI e delle loro correlazioni con le WMH.

È importante notare che molte delle analisi condotte in questo studio hanno riportato valori degli effect size che indicavano un effetto relativamente modesto. Questo potrebbe riflettere la complessità delle interazioni tra i diversi fattori esaminati. Pertanto, i risultati devono essere interpretati con cautela, considerando la possibilità che effetti più robusti potrebbero emergere con campioni più numerosi.

Il presente studio ha seguito un disegno trasversale, che limita la capacità di comprendere appieno l'evoluzione dei sintomi cognitivi e le relazioni di questi con le WMH nel tempo. Ulteriori studi potrebbero approfondire gli effetti riscontrati delle WMH tenendo conto per esempio della progressione dei soggetti nella malattia di Alzheimer o in altre demenze.

Inoltre, va notato che i dati relativi alla scolarizzazione non hanno fornito risultati conclusivi, in quanto il dataset utilizzato potrebbe non essere stato abbastanza dettagliato per evidenziare correlazioni significative tra gli anni di istruzione, l'MCI e le WMH.

In definitiva, questi limiti offrono spunti per futuri studi che possano affrontare queste sfide metodologiche e fornire una comprensione più approfondita delle complesse interazioni tra le funzioni cognitive e le White Matter Hyperintensities.

## 5.2 Conclusioni

I risultati presentati in questo studio forniscono un contributo alla comprensione dei meccanismi sottostanti alla malattia di Alzheimer. L'AD rappresenta una sfida significativa per la salute pubblica, con un aumento costante del numero di individui anziani colpiti unito all'indisponibilità strutturale di risorse, pertanto l'identificazione precoce dei primi segni della malattia è diventata cruciale per avviare trattamenti mirati in grado di rallentare la progressione dei sintomi.

Questo studio si è concentrato sul ruolo delle White Matter Hyperintensities nell'AD, in particolare nella fase dell'MCI, ed è stata dimostrata una relazione di queste lesioni con i depositi di beta amiloide a livello cerebrale e ai livelli di beta amiloide nel liquido cerebrospinale. Mentre secondo i risultati ottenuti non sembra esistere una correlazione con la proteina tau e con la sua forma fosforilata, sebbene questo aspetto richieda ulteriori studi.

Complessivamente, i risultati ottenuti indicano che le WMH sono un fenomeno multifattoriale, influenzato da diverse componenti patologiche.

L'analisi ha inoltre rivelato che volumi maggiori di iperintensità della sostanza bianca sono associati ad una maggior probabilità di avere una diagnosi di MCI. Inoltre l'effetto delle WMH è differenziato a seconda dei diversi domini cognitivi considerati

quando viene presa in esame la fase del Mild Cognitive Impairment. Infatti il riconoscimento dell'importanza degli altri domini cognitivi oltre alla memoria nei soggetti con MCI amplia il quadro di comprensione e sottolinea l'importanza di valutare una più vasta gamma di funzioni cognitive nei processi di diagnosi precoce e nel monitoraggio della progressione della malattia.

In particolare, si è osservata una forte correlazione tra le WMH e i deficit di memoria, che sono tipici di questo stadio della malattia, oltre alla relazione con le funzioni esecutive e il linguaggio. Quando vengono esaminati separatamente i gruppi dei controlli e degli MCI non emergono più differenze negli effetti delle iperintensità. Queste sembrano causare, nei due gruppi, una compromissione di pari entità delle funzioni cognitive elencate. Di conseguenza, non è possibile confermare l'ipotesi iniziale che suggeriva una maggiore severità dei sintomi nei soggetti con diagnosi di MCI e volumi più elevati di iperintensità della sostanza bianca rispetto ai soggetti con MCI e volumi inferiori.

Questi risultati avanzano la comprensione delle basi neurobiologiche dei deficit di memoria, di linguaggio e delle funzioni esecutive rafforzando il ruolo delle WMH come indicatori cruciali in queste alterazioni. L'identificazione di specifiche regioni cerebrali coinvolte aprirà la strada a ulteriori ricerche mirate a comprendere meglio i meccanismi sottostanti e sviluppare strategie di intervento mirate per le persone a rischio di compromissione delle funzioni cognitive.

Al contrario, non sono state riscontrate associazioni significative tra le WMH e i deficit visuospatiali o i sintomi comportamentali. Questi risultati suggeriscono che le WMH potrebbero non essere direttamente responsabili di tali sintomi, che

potrebbero essere invece causati da altri meccanismi patologici dell'AD, come i depositi di beta amiloide e tau nel cervello.

In sintesi, questi risultati consolidano l'importanza delle WMH come indicatori delle condizioni cognitive compromesse, ma se questa compromissione non sembra associata specificatamente all'MCI, è necessario approfondire i meccanismi alla base della relazione tra le iperintensità e i biomarker della malattia di Alzheimer. La complessità delle interazioni tra questi meccanismi alla base dell'AD richiede ulteriori ricerche per affinarne la comprensione e per sviluppare strategie diagnostiche e terapeutiche più precise nella malattia di Alzheimer.

## Bibliografia

Aisen, P. S., Cummings, J., Jack, C. R., Jr, Morris, J. C., Sperling, R., Frölich, L., Jones, R. W., Dowsett, S. A., Matthews, B. R., Raskin, J., Scheltens, P., & Dubois, B. (2017). On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum.

*Alzheimer's research & therapy*, 9(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0283-5>

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270–279.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>

Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., Jacqmin-Gadda, H., & Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology*, 64(5), 492–498. <https://doi.org/10.1002/ana.21509>

Anchisi, D., Borroni, B., Franceschi, M., Kerrouche, N., Kalbe, E., Beuthien-Beumann, B., Cappa, S., Lenz, O., Ludecke, S., Marcone, A., Mielke, R., Ortelli, P., Padovani, A., Pelati, O., Pupi, A., Scarpini, E., Weisenbach, S., Herholz, K., Salmon, E., Holthoff, V., ... Perani, D. (2005). Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer

disease. *Archives of neurology*, 62(11), 1728–1733.

<https://doi.org/10.1001/archneur.62.11.1728>

Armstrong, M. J., Litvan, I., Lang, A. E., Bak, T. H., Bhatia, K. P., Borroni, B., Boxer, A. L., Dickson, D. W., Grossman, M., Hallett, M., Josephs, K. A., Kertesz, A., Lee, S. E., Miller, B. L., Reich, S. G., Riley, D. E., Tolosa, E., Tröster, A. I., Vidailhet, M., & Weiner, W. J. (2013). Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*, 80(5), 496–503. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1>

Atri, A. (2019). The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum. *Medical Clinics of North America*, 103(2), 263–293. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>

Ashendorf, L., Jefferson, A. L., O'Connor, M. K., Chaisson, C., Green, R. C., & Stern, R. A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 23(2), 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.11.005>

Barkhof, F., Polvikoski, T. M., van Straaten, E. C., Kalaria, R. N., Sulkava, R., Aronen, H. J., Niinistö, L., Rastas, S., Oinas, M., Scheltens, P., & Erkinjuntti, T. (2007). The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology*, 69(15), 1521–1527. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000277459.83543.99>

Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 10(9), 819–828.

[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70072-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70072-2)

Belleville, S., Fouquet, C., Duchesne, S., Collins, D. L., & Hudon, C. (2014). Detecting Early Preclinical Alzheimer's Disease via Cognition, Neuropsychiatry, and Neuroimaging: Qualitative Review and Recommendations for Testing. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(s4), S375—S382. <https://doi.org/10.3233/jad-141470>

Bentham, C., De Marco, M., & Venneri, A. (2019). The Modulatory Effect of Cerebrovascular Burden in Response to Cognitive Stimulation in Healthy Ageing and Mild Cognitive Impairment. *Neural plasticity*, 2019, 2305318.

<https://doi.org/10.1155/2019/2305318>

Bloom, G. S. (2014). Amyloid- $\beta$  and Tau. *JAMA Neurology*, 71(4), 505.

<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5847>

Borruat F. X. (2013). Posterior cortical atrophy: review of the recent literature.

*Current neurology and neuroscience reports*, 13(12), 406.

<https://doi.org/10.1007/s11910-013-0406-8>

Bousiges, O., & Blanc, F. (2022). Biomarkers of Dementia with Lewy Bodies: Differential Diagnostic with Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(12), 6371. <https://doi.org/10.3390/ijms23126371>

Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239–259.

<https://doi.org/10.1007/BF00308809>

Brickman, A. M., Muraskin, J., & Zimmerman, M. E. (2009). Structural neuroimaging in Alzheimer's disease: do white matter hyperintensities matter?. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(2), 181–190.

<https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.2/ambrickman>

Brugulat-Serrat, A., Salvadó, G., Sudre, C. H., Grau-Rivera, O., Suárez-Calvet, M., Falcon, C., Sánchez-Benavides, G., Gramunt, N., Fauria, K., Cardoso, M. J., Barkhof, F., Molinuevo, J. L., Gispert, J. D., & ALFA Study (2020). Patterns of white matter hyperintensities associated with cognition in middle-aged cognitively healthy individuals. *Brain imaging and behavior*, 14(5), 2012–2023.

<https://doi.org/10.1007/s11682-019-00151-2>

Butters, N., Granholm, E., Salmon, D. P., Grant, I., & Wolfe, J. (1987). Episodic and semantic memory: a comparison of amnesic and demented patients. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 9(5), 479–497.

<https://doi.org/10.1080/01688638708410764>

Campioni, S., Mannini, B., Zampagni, M., Pensalfini, A., Parrini, C., Evangelisti, E., Relini, A., Stefani, M., Dobson, C. M., Cecchi, C., & Chiti, F. (2010). A causative link between the structure of aberrant protein oligomers and their toxicity. *Nature Chemical Biology*, 6(2), 140–147. <https://doi.org/10.1038/nchembio.283>

Castegnaro, A., Howett, D., Li, A., Harding, E., Chan, D., Burgess, N., & King, J. (2022). Assessing mild cognitive impairment using object-location memory in immersive virtual environments. *Hippocampus*, 32(9), 660–678.  
<https://doi.org/10.1002/hipo.23458>

Chan, D., Gallaher, L. M., Moodley, K., Minati, L., Burgess, N., & Hartley, T. (2016). The 4 Mountains Test: A Short Test of Spatial Memory with High Sensitivity for the Diagnosis of Pre-dementia Alzheimer's Disease. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (116), 54454. <https://doi.org/10.3791/54454>

Chan, K. Y., Wang, W., Wu, J. J., Liu, L., Theodoratou, E., Car, J., Middleton, L., Russ, T. C., Deary, I. J., Campbell, H., Wang, W., & Rudan, I. (2013). Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990–2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*, 381(9882), 2016–2023.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60221-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60221-4)

Cirrito, J. R., May, P. C., O'Dell, M. A., Taylor, J. W., Parsadanian, M., Cramer, J. W., Audia, J. E., Nissen, J. S., Bales, K. R., Paul, S. M., DeMattos, R. B., & Holtzman, D. M. (2003). In Vivo Assessment of Brain Interstitial Fluid with Microdialysis Reveals Plaque-Associated Changes in Amyloid- $\beta$  Metabolism and Half-Life. *The Journal of Neuroscience*, 23(26), 8844–8853.  
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-26-08844.2003>

Crutch, S. J., Lehmann, M., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2012). Posterior cortical atrophy. *The Lancet. Neurology*, *11*(2), 170–178.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70289-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70289-7)

Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*(12), 2308.

<https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>

De Marco, M., Manca, R., Mitolo, M., & Venneri, A. (2017). White Matter Hyperintensity Load Modulates Brain Morphometry and Brain Connectivity in Healthy Adults: A Neuroplastic Mechanism?. *Neural plasticity*, 2017, 4050536.

<https://doi.org/10.1155/2017/4050536>

DeBette, S., & Markus, H. S. (2010). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *341*, c3666.

<https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>

Delacourte, A., David, J. P., Sergeant, N., Buée, L., Wattez, A., Vermersch, P., Ghazali, F., Fallet-Bianco, C., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H., & Di Menza, C. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, *52*(6), 1158–1165.

<https://doi.org/10.1212/wnl.52.6.1158>

Drzezga, A., Altomare, D., Festari, C., Arbizu, J., Orini, S., Herholz, K., Nestor, P., Agosta, F., Bouwman, F., Nobili, F., Walker, Z., Frisoni, G. B., Boccardi, M., & EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders (2018). Diagnostic utility of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in asymptomatic subjects at increased risk for Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 45(9), 1487–1496. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4032-1>

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734–746. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70178-3)

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M.-O., Jicha, G. A., Nordberg, A., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70090-0)

Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M.-O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S.,

Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet Neurology*, 20(6), 484–496. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00066-1)

Elwood R. W. (1995). The California Verbal Learning Test: psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychology review*, 5(3), 173–201. <https://doi.org/10.1007/BF02214761>

Erten-Lyons, D., Woltjer, R., Kaye, J., Mattek, N., Dodge, H. H., Green, S., Tran, H., Howieson, D. B., Wild, K., & Silbert, L. C. (2013). Neuropathologic basis of white matter hyperintensity accumulation with advanced age. *Neurology*, 81(11), 977–983. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a43e45>

Estévez-González, A., Kulisevsky, J., Boltes, A., Otermín, P., & García-Sánchez, C. (2003). Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's disease: comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *International journal of geriatric psychiatry*, 18(11), 1021–1028. <https://doi.org/10.1002/gps.1010>

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198

Forman, M. S., Zhukareva, V., Bergeron, C., Chin, S. S., Grossman, M., Clark, C., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (2002). Signature tau neuropathology in gray and

white matter of corticobasal degeneration. *The American journal of pathology*, 160(6), 2045–2053. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61154-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61154-6)

Galton, C. J. (2000). Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123(3), 484–498. <https://doi.org/10.1093/brain/123.3.484>

Galvin J. E. (2018). Using Informant and Performance Screening Methods to Detect Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Current geriatrics reports*, 7(1), 19–25. <https://doi.org/10.1007/s13670-018-0236-2>

Garnier-Crussard, A., Cotton, F., Krolak-Salmon, P., & Chételat, G. (2023). White matter hyperintensities in Alzheimer's disease: Beyond vascular contribution. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 19(8), 3738–3748. <https://doi.org/10.1002/alz.13057>

Geda, Y. E., Schneider, L. S., Gitlin, L. N., Miller, D. S., Smith, G. S., Bell, J., Evans, J., Lee, M., Porsteinsson, A., Lanctôt, K. L., Rosenberg, P. B., Sultzer, D. L., Francis, P. T., Brodaty, H., Padala, P. P., Onyike, C. U., Ortiz, L. A., Ancoli-Israel, S., Bliwise, D. L., Martin, J. L., ... Neuropsychiatric Syndromes Professional Interest Area of ISTAART (2013). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 9(5), 602–608. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.12.001>

Glennner, G. G., & Wong, C. W. (1984). Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein.

*Biochemical and Biophysical Research Communications*, 120(3), 885–890.

[https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(84\)80190-4](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(84)80190-4)

Gold, G., Kövari, E., Corte, G., Herrmann, F. R., Canuto, A., Bussière, T., Hof, P. R., Bouras, C., & Giannakopoulos, P. (2001). Clinical Validity of A $\beta$ -Protein Deposition Staging in Brain Aging and Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 60(10), 946–952. <https://doi.org/10.1093/jnen/60.10.946>

Gong, C.-X., Singh, T. J., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (1993). Phosphoprotein Phosphatase Activities in Alzheimer Disease Brain. *Journal of Neurochemistry*, 61(3), 921–927. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.tb03603.x>

Goodglass H. & Kaplan E. (1983). *The assessment of aphasia and related disorders* (2nd ed.). Lea & Febiger.

Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., Ogar, J. M., Rohrer, J. D., Black, S., Boeve, B. F., Manes, F., Dronkers, N. F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B. L., Knopman, D. S., Hodges, J. R., Mesulam, M. M., & Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006–1014.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>

Graff-Radford, J., Arenaza-Urquijo, E. M., Knopman, D. S., Schwarz, C. G., Brown, R. D., Rabinstein, A. A., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Przybelski, S. A., Lesnick, T., Ward, C., Mielke, M. M., Lowe, V. J., Petersen, R. C., Kremers, W. K., Kantarci, K., Jack, C. R., & Vemuri, P. (2019). White matter hyperintensities: relationship to amyloid and tau burden. *Brain : a journal of neurology*, *142*(8), 2483–2491.

<https://doi.org/10.1093/brain/awz162>

Grober, E., Sanders, A. E., Hall, C., & Lipton, R. B. (2010). Free and cued selective reminding identifies very mild dementia in primary care. *Alzheimer disease and associated disorders*, *24*(3), 284–290.

<https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181cfc78b>

Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Quinlan, M., Tung, Y. C., Zaidi, M. S., & Wisniewski, H. M. (1986). Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *Journal of Biological Chemistry*, *261*(13), 6084–6089.

[https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)38495-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)38495-8)

Hempel, H., Frank, R., Broich, K., Teipel, S. J., Katz, R. G., Hardy, J., Herholz, K., Bokde, A. L., Jessen, F., Hoessler, Y. C., Sanhai, W. R., Zetterberg, H., Woodcock, J., & Blennow, K. (2010). Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nature reviews. Drug discovery*, *9*(7), 560–574.

<https://doi.org/10.1038/nrd3115>

Han, J. Y., Byun, M. S., Seo, E. H., Yi, D., Choe, Y. M., Sohn, B. K., Choi, H. J., Baek, H., Lee, J. H., Kim, H. J., Woo, J. I., & Lee, D. Y. (2015). Functional neural

correlates of figure copy and recall task performances in cognitively impaired individuals: an 18F-FDG-PET study. *Neuroreport*, 26(17), 1077–1082.

<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000476>

Hane, F. T., Lee, B. Y., & Leonenko, Z. (2017). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 1: Pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(1), 1–28.

<https://doi.org/10.3233/jad-160882>

den Heijer, T., van der Lijn, F., Koudstaal, P. J., Hofman, A., van der Lugt, A., Krestin, G. P., Niessen, W. J., & Breteler, M. M. (2010). A 10-year follow-up of hippocampal volume on magnetic resonance imaging in early dementia and cognitive decline. *Brain : a journal of neurology*, 133(Pt 4), 1163–1172.

<https://doi.org/10.1093/brain/awq048>

Henry, M. S., Passmore, A. P., Todd, S., McGuinness, B., Craig, D., & Johnston, J. A. (2013). The development of effective biomarkers for Alzheimer's disease: a review. *International journal of geriatric psychiatry*, 28(4), 331–340.

<https://doi.org/10.1002/gps.3829>

Herholz, K., Salmon, E., Perani, D., Baron, J. C., Holthoff, V., Frölich, L., Schönknecht, P., Ito, K., Mielke, R., Kalbe, E., Zündorf, G., Delbeuck, X., Pelati, O., Anchisi, D., Fazio, F., Kerrouche, N., Desgranges, B., Eustache, F., Beuthien-Baumann, B., Menzel, C., ... Heiss, W. D. (2002). Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET.

*NeuroImage*, 17(1), 302–316. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1208>

Heuninckx, S., Wenderoth, N., & Swinnen, S. P. (2008). Systems neuroplasticity in the aging brain: recruiting additional neural resources for successful motor performance in elderly persons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(1), 91–99.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3300-07.2008>

Hodges, J. R., & Larner, A. J. (2017). Addenbrooke's Cognitive Examinations: ACE, ACE-R, ACE-III, ACEapp, and M-ACE. In *Cognitive Screening Instruments* (pp. 109–137). Springer International Publishing.

[https://doi.org/10.1007/978-3-319-44775-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-44775-9_6)

Holmes, B. B., & Diamond, M. I. (2014). Prion-like Properties of Tau Protein: The Importance of Extracellular Tau as a Therapeutic Target. *Journal of Biological Chemistry*, 289(29), 19855–19861. <https://doi.org/10.1074/jbc.r114.549295>

Hu, N., Tan, M. S., Yu, J. T., Sun, L., Tan, L., Wang, Y. L., Jiang, T., & Tan, L. (2014). Increased expression of TREM2 in peripheral blood of Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 38(3), 497–501.

<https://doi.org/10.3233/JAD-130854>

Hyman, B. T., & Trojanowski, J. Q. (1997). Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological

assessment of Alzheimer disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 56(10), 1095–1097. <https://doi.org/10.1097/00005072-199710000-00002>

Imabayashi, E., Yokoyama, K., Tsukamoto, T., Sone, D., Sumida, K., Kimura, Y., Sato, N., Murata, M., & Matsuda, H. (2016). The cingulate island sign within early Alzheimer's disease-specific hypoperfusion volumes of interest is useful for differentiating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies. *EJNMMI research*, 6(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s13550-016-0224-5>

Jack, C. R., Jr, Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Waring, S. C., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52(7), 1397–1403. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.7.1397>

Jack, C. R., Jr, Bernstein, M. A., Fox, N. C., Thompson, P., Alexander, G., Harvey, D., Borowski, B., Britson, P. J., L Whitwell, J., Ward, C., Dale, A. M., Felmlee, J. P., Gunter, J. L., Hill, D. L., Killiany, R., Schuff, N., Fox-Bosetti, S., Lin, C., Studholme, C., DeCarli, C. S., ... Weiner, M. W. (2008). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 27(4), 685–691. <https://doi.org/10.1002/jmri.21049>

Jack, C. R., Jr, Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's &*

*dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 257–262.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>

Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

Jekel, K., Damian, M., Wattmo, C., Hausner, L., Bullock, R., Connelly, P. J., Dubois, B., Eriksdotter, M., Ewers, M., Graessel, E., Kramberger, M. G., Law, E., Mecocci, P., Molinuevo, J. L., Nygård, L., Olde-Rikkert, M. G., Orgogozo, J. M., Pasquier, F., Peres, K., Salmon, E., ... Frölich, L. (2015). Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimer's research & therapy*, 7(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0099-0>

Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A., & Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 56(10), 1233–1239. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.10.1233>

Johnson, K. A., Fox, N. C., Sperling, R. A., & Klunk, W. E. (2012). Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(4), a006213. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006213>

Jost, B. C., & Grossberg, G. T. (1995). The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43(11), 1248–1255.

<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1995.tb07401.x>

Kahle-Wroblewski, K., Corrada, M. M., Li, B., & Kawas, C. H. (2007). Sensitivity and specificity of the mini-mental state examination for identifying dementia in the oldest-old: the 90+ study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(2),

284–289. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01049.x>

Kalaria, R. N., Maestre, G. E., Arizaga, R., Friedland, R. P., Galasko, D., Hall, K., Luchsinger, J. A., Ogunniyi, A., Perry, E. K., Potocnik, F., Prince, M., Stewart, R., Wimo, A., Zhang, Z.-X., & Antuono, P. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *The Lancet Neurology*, 7(9), 812–826. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70169-](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70169-)

Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test*, 2nd ed.

Philadelphia : Lea & Febiger, 1983.

Kasahara, H., Ikeda, M., Nagashima, K., Fujita, Y., Makioka, K., Tsukagoshi, S., Yamazaki, T., Takai, E., Sanada, E., Kobayashi, A., Kishi, K., Suto, T., Higuchi, T., Tsushima, Y., & Ikeda, Y. (2019). Deep White Matter Lesions Are Associated with Early Recognition of Dementia in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD, 68(2), 797–808. <https://doi.org/10.3233/JAD-180939>

Kester, M. I., Goos, J. D., Teunissen, C. E., Benedictus, M. R., Bouwman, F. H., Wattjes, M. P., Barkhof, F., Scheltens, P., & van der Flier, W. M. (2014). Associations between cerebral small-vessel disease and Alzheimer disease pathology as measured by cerebrospinal fluid biomarkers. *JAMA neurology*, *71*(7), 855–862.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.754>

Khan, S., Barve, K. H., & Kumar, M. S. (2020). Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current neuropharmacology*, *18*(11), 1106–1125.  
<https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>

Kloppenborg, R. P., Nederkoorn, P. J., Geerlings, M. I., & van den Berg, E. (2014). Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a meta-analysis. *Neurology*, *82*(23), 2127–2138.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000505>

Koppara, A., Frommann, I., Polcher, A., Parra, M. A., Maier, W., Jessen, F., Klockgether, T., & Wagner, M. (2015). Feature Binding Deficits in Subjective Cognitive Decline and in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *48 Suppl 1*, S161–S170. <https://doi.org/10.3233/JAD-150105>

Kurt, P., Yener, G., & Oguz, M. (2011). Impaired digit span can predict further cognitive decline in older people with subjective memory complaint: a preliminary result. *Aging & mental health*, *15*(3), 364–369.  
<https://doi.org/10.1080/13607863.2010.536133>

Laing, K. K., Simoes, S., Baena-Caldas, G. P., Lao, P. J., Kothiya, M., Igwe, K. C., Chesebro, A. G., Houck, A. L., Pedraza, L., Hernández, A. I., Li, J., Zimmerman, M. E., Luchsinger, J. A., Barone, F. C., Moreno, H., Brickman, A. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2020). Cerebrovascular disease promotes tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain communications*, 2(2), fcaa132.

<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa132>

Lane, C.A., Hardy, J. and Schott, J.M. (2018), Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 25: 59-70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>

Lee, S., Viqar, F., Zimmerman, M. E., Narkhede, A., Tosto, G., Benzinger, T. L., Marcus, D. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Cairns, N. J., Holtzman, D. M., Buckles, V., Ghetti, B., McDade, E., Martins, R. N., Saykin, A. J., Masters, C. L., Ringman, J. M., Ryan, N. S., ... Dominantly Inherited Alzheimer Network (2016). White matter hyperintensities are a core feature of Alzheimer's disease: Evidence from the dominantly inherited Alzheimer network. *Annals of neurology*, 79(6), 929–939. <https://doi.org/10.1002/ana.24647>

Lekeu, F., Magis, D., Marique, P., Delbeuck, X., Bechet, S., Guillaume, B., Adam, S., Petermans, J., Moonen, G., & Salmon, E. (2010). The California Verbal Learning Test and other standard clinical neuropsychological tests to predict conversion from mild memory impairment to dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 32(2), 164–173. <https://doi.org/10.1080/13803390902889606>

Lim, S. M., Katsifis, A., Villemagne, V. L., Best, R., Jones, G., Saling, M., Bradshaw, J., Merory, J., Woodward, M., Hopwood, M., & Rowe, C. C. (2009). The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 50(10), 1638–1645. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.065870>

Liu, X., Chen, K., Wu, T., Weidman, D., Lure, F., & Li, J. (2018). Use of multimodality imaging and artificial intelligence for diagnosis and prognosis of early stages of Alzheimer's disease. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 194, 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.01.001>

López-Arrieta, J., ... Ruiz, A. (2018). Genome-wide significant risk factors on chromosome 19 and the APOE locus. *Oncotarget*, 9(37), 24590–24600. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25083>

McAleese, K. E., Firbank, M., Dey, M., Colloby, S. J., Walker, L., Johnson, M., Beverley, J. R., Taylor, J. P., Thomas, A. J., O'Brien, J. T., & Attems, J. (2015). Cortical tau load is associated with white matter hyperintensities. *Acta neuropathologica communications*, 3, 60. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0240-0>

Meda, L., Baron, P., & Scarlato, G. (2001). Glial activation in Alzheimer's disease: the role of Abeta and its associated proteins. *Neurobiology of aging*, 22(6), 885–893. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(01\)00307-4](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(01)00307-4)

Mito, R., Dhollander, T., Xia, Y., Raffelt, D., Salvado, O., Churilov, L., Rowe, C. C., Brodtmann, A., Villemagne, V. L., & Connelly, A. (2020). In vivo microstructural heterogeneity of white matter lesions in healthy elderly and Alzheimer's disease participants using tissue compositional analysis of diffusion MRI data. *NeuroImage. Clinical*, 28, 102479. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102479>

Moreno-Grau, S., Hernández, I., Heilmann-Heimbach, S., Ruiz, S., Rosende-Roca, M., Mauleón, A., Vargas, L., Rodríguez-Gómez, O., Alegret, M., Espinosa, A., Ortega, G., Aguilera, N., Abdelnour, C., Neuroimaging Initiative, A. D., Gil, S., Maier, W., Sotolongo-Grau, O., Tárraga, L., Ramirez, A., López-Arrieta, J., ... Ruiz, A. (2018). Genome-wide significant risk factors on chromosome 19 and the *APOE* locus. *Oncotarget*, 9(37), 24590–24600. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25083>

Mormino, E. C., Kluth, J. T., Madison, C. M., Rabinovici, G. D., Baker, S. L., Miller, B. L., Koeppe, R. A., Mathis, C. A., Weiner, M. W., Jagust, W. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2009). Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 5), 1310–1323. <https://doi.org/10.1093/brain/awn320>

Mosconi L. (2013). Glucose metabolism in normal aging and Alzheimer's disease: Methodological and physiological considerations for PET studies. *Clinical and translational imaging*, 1(4), 10.1007/s40336-013-0026-y. <https://doi.org/10.1007/s40336-013-0026-y>

Mucke L. (2009). Neuroscience: Alzheimer's disease. *Nature*, 461(7266), 895–897.

<https://doi.org/10.1038/461895a>

Murray, M. E., Graff-Radford, N. R., Ross, O. A., Petersen, R. C., Duara, R., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *The Lancet. Neurology*,

10(9), 785–796. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70156-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70156-9)

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.

<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

Neve, R. L., Harris, P., Kosik, K. S., Kurnit, D. M., & Donlon, T. A. (1986).

Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein tau and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2.

*Molecular Brain Research*, 1(3), 271–280.

[https://doi.org/10.1016/0169-328x\(86\)90033-1](https://doi.org/10.1016/0169-328x(86)90033-1)

Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017).

Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis.

*Neurología*, 32(8), 523–532. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>

van Oostveen, W. M., & de Lange, E. C. M. (2021). Imaging Techniques in Alzheimer's Disease: A Review of Applications in Early Diagnosis and Longitudinal Monitoring. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 2110.

<https://doi.org/10.3390/ijms22042110>

Ostrosky-Solís, F., López-Arango, G., & Ardila, A. (2000). Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination in a Spanish-speaking population. *Applied neuropsychology*, 7(1), 25–31. [https://doi.org/10.1207/S15324826AN0701\\_4](https://doi.org/10.1207/S15324826AN0701_4)

Panegyres, P. K., Rogers, J. M., McCarthy, M., Campbell, A., & Wu, J. S. (2009). Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: a prospective, community-based study. *BMC neurology*, 9, 41.

<https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-41>

Papp, K. V., Mormino, E. C., Amariglio, R. E., Munro, C., Dagley, A., Schultz, A. P., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Rentz, D. M. (2016). Biomarker validation of a decline in semantic processing in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 30(5), 624–630. <https://doi.org/10.1037/neu0000246>

Patnode, C. D., Perdue, L. A., Rossom, R. C., Rushkin, M. C., Redmond, N., Thomas, R. G., & Lin, J. S. (2020). *Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force*. Agency for Healthcare Research and Quality (US).

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, 56(3), 303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>

Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 58(12), 1985–1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>

Petersen R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>

Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*, 275(3), 214–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>

Petersen, R. 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 Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(3), 126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>

Rahman, M., White, E. M., Mills, C., Thomas, K. S., & Jutkowitz, E. (2021). Rural-urban differences in diagnostic incidence and prevalence of Alzheimer's disease and related dementias. *Alzheimer's & Dementia*, 17(7), 1213–1230. <https://doi.org/10.1002/alz.12285>

Reitan RM (1958) Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 8:271–276

Rey, A. (1958). *L' examen clinique en psychologie*. Presses universitaires de France.

Wechsler D (1987) WMS-R Wechsler Memory Scale - Revised manual. The Psychological Corporation, Harcourt Brace Jovanovich Inc, New York

Ries, M., & Sastre, M. (2016). Mechanisms of A $\beta$  Clearance and Degradation by Glial Cells. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 160. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00160>

Risacher, S. L., Saykin, A. J., West, J. D., Shen, L., Firpi, H. A., McDonald, B. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (2009). Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Current Alzheimer research*, 6(4), 347–361. <https://doi.org/10.2174/156720509788929273>

Rizvi, B., Narkhede, A., Last, B. S., Budge, M., Tosto, G., Manly, J. J., Schupf, N., Mayeux, R., & Brickman, A. M. (2018). The effect of white matter hyperintensities on cognition is mediated by cortical atrophy. *Neurobiology of aging*, 64, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.006>

Rujeedawa, T., Carrillo Félez, E., Clare, I. C. H., Fortea, J., Strydom, A., Rebillat, A.-S., Coppus, A., Levin, J., & Zaman, S. H. (2021). The Clinical and Neuropathological Features of Sporadic (Late-Onset) and Genetic Forms of Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 10(19), 4582.

<https://doi.org/10.3390/jcm10194582>

Schwarz Adam J., Peng Yu, Bradley B. Miller, Sergey Shcherbinin, James Dickson, Michael Navitsky, Abhinav D. Joshi, Michael D. Devous, Mark S. Mintun, Profili regionali del candidato tau PET ligando 18 F - AV- 1451 riepiloga le caratteristiche principali degli stadi istopatologici di Braak, *Brain* , volume 139, numero 5, maggio 2016, pagine 1539–1550, <https://doi.org/10.1093/brain/aww023>

Shanthi, K. B., Krishnan, S., & Rani, P. (2015). A systematic review and meta-analysis of plasma amyloid 1-42 and tau as biomarkers for Alzheimer's disease. *SAGE open medicine*, 3, 2050312115598250.

<https://doi.org/10.1177/2050312115598250>

Selkoe, D. J. (2005). Defining Molecular Targets to Prevent Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 62(2), 192. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.2.192>

Serrano-Pozo, A., Das, S., & Hyman, B. T. (2021). APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*, 20(1), 68–80. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30412-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30412-9)

Smith, E. E., Salat, D. H., Jeng, J., McCreary, C. R., Fischl, B., Schmahmann, J. D., Dickerson, B. C., Viswanathan, A., Albert, M. S., Blacker, D., & Greenberg, S. M. (2011). Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory. *Neurology*, *76*(17), 1492–1499.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318217e7c8>

Soldan, A., Pettigrew, C., Zhu, Y., Wang, M. C., Moghekar, A., Gottesman, R. F., Singh, B., Martinez, O., Fletcher, E., DeCarli, C., Albert, M., & BIOCARD Research Team (2020). White matter hyperintensities and CSF Alzheimer disease biomarkers in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, *94*(9), e950–e960.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008864>

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of 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), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>

Taylor, K. I., & Probst, A. (2008). Anatomic localization of the transentorhinal region of the perirhinal cortex. *Neurobiology of aging*, *29*(10), 1591–1596.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.024>

Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A $\beta$ -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, *58*(12), 1791–1800. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.12.1791>

Tubi, M. A., Feingold, F. W., Kothapalli, D., Hare, E. T., King, K. S., Thompson, P. M., Braskie, M. N., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2020). White matter hyperintensities and their relationship to cognition: Effects of segmentation algorithm. *NeuroImage*, *206*, 116327. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116327>

Venneri, A., Mitolo, M., & De Marco, M. (2016). Paradigm shift: semantic memory decline as a biomarker of preclinical Alzheimer's disease. *Biomarkers in medicine*, *10*(1), 5–8. <https://doi.org/10.2217/bmm.15.53>

Venneri, A., Mitolo, M., Beltrachini, L., Varma, S., Della Pietà, C., Jahn-Carta, C., Frangi, A. F., & De Marco, M. (2019). Beyond episodic memory: Semantic processing as independent predictor of hippocampal/perirhinal volume in aging and mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *33*(4), 523–533. <https://doi.org/10.1037/neu0000534>

Vermunt, L., Sikkes, S. A. M., van den Hout, A., Handels, R., Bos, I., van der Flier, W. M., Kern, S., Ousset, P.-J., Maruff, P., Skoog, I., Verhey, F. R. J., Freund-Levi, Y., Tsolaki, M., Wallin, Å. K., Olde Rikkert, M., Soininen, H., Spuru, L., Zetterberg, H., Blennow, K., ... Visser, P. J. (2019). Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimer's & Dementia*, *15*(7), 888–898. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.04.001>

Villain, N., & Dubois, B. (2019). Alzheimer's Disease Including Focal Presentations. *Seminars in neurology*, 39(2), 213–226. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681041>

Vipin, A., Kumar, D., Soo, S. A., Zailan, F. Z., Leow, Y. J., Koh, C. L., Ng, A. S. L., Ng, K. P., & Kandiah, N. (2023). APOE4 carrier status determines association between white matter disease and grey matter atrophy in early-stage dementia. *Alzheimer's research & therapy*, 15(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01251-4>

Wang, Y., & Mandelkow, E. (2015). Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(1), 22–35. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>

Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., Lindley, R. I., O'Brien, J. T., Barkhof, F., Benavente, O. R., Black, S. E., Brayne, C., Breteler, M., Chabriat, H., Decarli, C., de Leeuw, F. E., Doubal, F., Duering, M., Fox, N. C., Greenberg, S., ... Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1) (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet. Neurology*, 12(8), 822–838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)

Wechsler, D. (1987). Wechsler memory scale-revised. The psychological corporation. New York.

Wegmann, S., Medalsy, I. D., Mandelkow, E., & Müller, D. J. (2012). The fuzzy coat of pathological human Tau fibrils is a two-layered polyelectrolyte brush. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(4), E313—E321.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1212100110>

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 & Dementia*, 13(4), Articolo e1-e85.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.11.007>

Wisniewski, K. E., Dalton, A. J., McLachlan, C., Wen, G. Y., & Wisniewski, H. M. (1985). Alzheimer's disease in Down's syndrome: clinicopathologic studies.

*Neurology*, 35(7), 957–961. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.7.957>

Zhou, J., Benoit, M., & Sharoar, M. G. (2021). Recent advances in pre-clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Metabolic Brain Disease*.

<https://doi.org/10.1007/s11011-021-00733-4>

## Sitografia

- [https://www.alzint.org/u/Abridged-World-Alzheimer-Report-2021\\_Jan2022.pdf](https://www.alzint.org/u/Abridged-World-Alzheimer-Report-2021_Jan2022.pdf)

- <https://adni.loni.usc.edu/>