



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN

PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

**DISTURBI NEUROPSICHIATRICI LIEVI QUALI SINTOMI
PRODROMICI DI MALATTIA DI ALZHEIMER: RELAZIONI CON I
BIOMARCATORI**

Relatore:

Chiar.mo Prof. ANNALENA VENNERI

Tutore:

Chiar.mo Prof. MICAELA MITOLO

Laureando:

CINZIA DI PIERRO

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

Abstract

I sintomi neuropsichiatrici sono stati a più riprese identificati come un fattore di rischio per un conseguente declino cognitivo nella popolazione anziana. Le evidenze di questi dati hanno portato recentemente alla concettualizzazione del costrutto di Mild Behavioural Impairment, che ha suscitato l'attenzione di numerose ricerche sia in ambito valutativo che prognostico delle malattie neurodegenerative, specie della malattia di Alzheimer, che ha presentazioni prodromiche abbastanza eterogenee e insidiose, suggerendo la presenza di sintomi neuropsichiatrici possa portare a profili di compromissione cognitivi più severi, e che la compresenza dei fattori possa essere attribuibile ad un'origine patologica comune, come ad esempio i biomarcatori legati alla malattia di Alzheimer.

La presente ricerca ha selezionato dal database dell'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) un campione di riferimento di 170 partecipanti divisi in due gruppi:

Lo studio è andato a indagare, sulla base di queste due dimensioni, la relazione tra compromissione cognitiva e disturbi neuropsichiatrici, e il loro conseguente coinvolgimento in misure cognitive, volumetriche, di metabolismo e di biomarcatori. Tenendo conto di possibili covariate, sono state eseguite regressioni lineari sulle misure presenti per indagare alle relazioni; in seguito, sono state eseguite delle ANCOVA fattoriali per effettuare confronti tra gruppi, tenendo conto delle differenze tra sessi, e guardando alle interazioni dei fattori, con conseguenti test post hoc.

Dai risultati ottenuti, non risulta nel campione di riferimento una relazione tra disturbi neuropsichiatrici e compromissione cognitiva. Il declino cognitivo risulta essere influente nei punteggi al Test di Logical Memory, Category Fluency, e nei volumi di ippocampo e amigdala. Nelle interazioni è stato trovato un riscontro tra declino cognitivo e sintomi neuropsichiatrici per la riduzione del volume dell'ippocampo di destra, così come per la compromissione della performance al test dell'orologio. Inoltre, la presenza di sintomi neuropsichiatrici, oltre ad essere più severa negli uomini, risulta essere legata al grado di perseverazioni al Category Fluency Test, e ad un aumento di volume della corteccia del'istmo di destra.

Indice

Capitolo 1. La malattia di Alzheimer	4
1.1 Panoramica sulla malattia di Alzheimer	4
1.1.1 Contesto storico	4
1.1.2 Contesto epidemiologico	4
1.2 Genetica e fattori di rischio	5
1.2.1 Contributo genetico coinvolto nella malattia di Alzheimer	5
1.2.2 Fattori di rischio	7
1.3 Basi biologiche e biochimiche della patologia	9
1.3.1 Placche di beta-amiloide e proteina TAU	9
1.3.2 Ipotesi per l'eziopatogenesi della malattia	10
1.4. Caratteristiche cliniche di malattia: stadi e criteri diagnostici	12
1.4.1 Stadi della malattia di Alzheimer per processi patologici	12
1.4.2 Criteri diagnostici dell'ICD-10	15
1.4.3 Criteri diagnostici del DSM 5	15
1.4.4 Criteri NINCDS-ADRDA	16
1.5. Diagnosi di Malattia di Alzheimer: dal substrato al sintomo	19
Capitolo 2 – I fattori di rischio neuropsichiatrici	24
2.1. Sintomi neuropsichiatrici	24
2.1.1. La manifestazione psichiatrica nella demenza	24
2.1.2 Correlati neurali e fisiopatologici dei sintomi psichiatrici nella malattia di Alzheimer	26
2.2 Mild Behavioural Impairment	32
2.2.1 La nascita di un nuovo costrutto	32
2.2.2 MBI come fattore di rischio	35
2.2.3 Fattori demografici dei sintomi neuropsichiatrici in MBI	39
2.2.4 Obiettivi della ricerca ed ipotesi	40
Capitolo 3 – Materiali e metodi della ricerca	41
3.1 Materiali	41
3.1.1 Partecipanti	41
3.1.2 Dati clinici e cognitivi	41
3.1.2.1 Neuropsychiatric Inventory Questionnaire	42
3.1.2.2 Mini Mental State Examination	43
3.1.2.3 Logical Memory Test	43
3.1.2.4 Clock Test	44
3.1.2.5 Auditory Verbal Learning Test	45
3.1.2.6 Category Fluency Animal Test	46

3.1.2.7 Trail Making Test A & B	47
3.1.3 Dati di neuroimaging	48
3.1.3.1 Dati di risonanza: elaborazione delle informazioni volumetriche	49
3.1.3.2 Tomografia a emissione di positroni e attività metabolica	49
3.1.3.3 Indice di positività dell'amiloide ottenuto tramite PET	50
3.1.4 Biomarcatori	50
3.1.4.1 CSF e concentrazioni molecolari	50
3.1.4.2 Indici plasmatici	51
3.2. Metodi.....	52
Capitolo 4 – Risultati	53
4.1. Descrizione del campione.....	53
4.1.1. Dati clinici nel gruppo Conversione.....	54
4.1.2 Dati clinici nel gruppo Sintomi Neuropsichiatrici	60
4.1.3 Compromissione cognitiva e relazioni con i sintomi neuropsichiatrici.....	64
4.1.4 Profili di compromissione nei gruppi	69
4.1.4.1 Compromissioni e sintomi neuropsichiatrici	70
4.1.4.2. Il ruolo del declino cognitivo	73
4.1.4.3 Il contributo del sesso.....	76
4.2. Discussione	88
4.3. Conclusioni.....	93
Bibliografia	95

Capitolo 1. La malattia di Alzheimer

1.1 Panoramica sulla malattia di Alzheimer

1.1.1 Contesto storico

Le prime osservazioni relative alla demenza di tipo Alzheimer sono state effettuate dallo psichiatra e neuropatologo Alois Alzheimer, nel 1907. La paziente osservata, di 51 anni, presentava inizialmente sintomi alquanto inusuali, in particolare un'eccessiva gelosia nei confronti del marito, somigliante a qualche tipo di delirio. Molto presto, questo particolare sintomo iniziò ad evolversi, e a comprendere molteplici manifestazioni: perdita rapida della memoria, disorientamento nel tempo e nello spazio, convinzioni deliranti, incapacità a comprendere quello che la circondava, come dialoghi, pensieri ed intenzioni degli altri, irrequietezza mentale e fisica. Questi sintomi, col progredire della patologia, portavano la paziente ad essere incapace di gestirsi da sola, con una compromissione della sua vita in generale, fino ad arrivare al completo stato vegetativo e alla morte, dopo quattro anni e mezzo di malattia.

All'esame autoptico *post-mortem* la paziente presentava un'atrofia cerebrale generalizzata con degenerazioni focali macroscopiche. L'esame cellulare al microscopio presentava diversi grovigli neurofibrillari all'interno dei corpi cellulari dei neuroni: queste formazioni avevano circondato i nuclei delle cellule, sopprimendoli e portando alla morte neuronale. Parallelamente, fu osservata anche la presenza di una sostanza metabolica patologica all'interno dei neuroni, che depositandosi all'interno dei tessuti nervosi portava alla formazione di placche.

1.1.2 Contesto epidemiologico

La demenza di tipo Alzheimer risulta essere la più comune forma di demenza, con una percentuale di più del 70% (Brookmeyer et al. 2011). Una stima prevede che ci siano più di 36,4 milioni di persone nel mondo con patologie dementigene, la maggior parte delle quali presentano caratteristiche di tipo Alzheimer (Robinson et al., 2017).

Infatti, la malattia di Alzheimer è una malattia che si caratterizza per essere prevalente nella sesta, settima e ottava decade di vita, e la sua prevalenza risulta raddoppiata man mano che l'età aumenta dopo i 65 anni, raggiungendo un plateau dopo gli 85 anni (Kukull et al., 2002). In alcuni studi di metanalisi è stato osservato che dopo questa età, l'incidenza della malattia si riduce a zero (Ritchie et al., 1995).

Abbiamo una prevalenza della malattia anche in relazione al sesso, con un'incidenza maggiore nella popolazione femminile rispetto a quella maschile, e diversi studi mostrano come la patologia abbia una prevalenza nelle popolazioni occidentali, rispetto a quelle orientali (Fiest et al., 2016).

I dati epidemiologici, in senso prospettico, presenti in letteratura indicano che la popolazione di pazienti affetti da malattia di Alzheimer andrà a raddoppiarsi ogni 20 anni, entro il 2040: questo sarebbe dovuto al fatto che, nel corso dei prossimi anni, la popolazione geriatrica incontrerà un considerevole incremento di numerosità, vista la lunga aspettativa di vita dei nostri giorni e le condizioni sanitarie favorevoli presenti nella società, specie riguardante i Paesi sviluppati (Ferri et al., 2005).

1.2 Genetica e fattori di rischio

1.2.1 Contributo genetico coinvolto nella malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer presenta due forme: la forma più frequente è quella chiamata senile, o sporadica, ovvero non determinata geneticamente, e che affligge principalmente i soggetti che hanno oltre i 65 anni. Abbiamo poi la forma presenile, che è molto più rara ed è geneticamente determinata come forma autosomica dominante a penetranza completa. Ha un esordio di malattia che anticipa di molto la forma senile, infatti incorre prima dei 65 anni, e si manifesta ad ogni generazione (Duara et al., 1993; Piaceri et al., 2013).

Il contributo genetico osservato nella forma familiare coinvolge principalmente una mutazione a carico del cromosoma 21 per il gene della proteina precursore dell'amiloide (APP). (Hardy et al., 1991): la proteina APP è una proteina di trans membrana che viene tagliata dall'enzima gamma-secretasi, sintetizzando il peptide betamiloide. La sua funzione fisiologica permette un corretto sviluppo del sistema nervoso. Con una sua mutazione, si produce A-betamiloide extracellulare, e di conseguenza un aumento di residui deleteri per il funzionamento cerebrale, difficili da smaltire, portando ad un accumulo di depositi d'amiloide che possono compromettere la funzionalità neuronale.

È presente anche un coinvolgimento delle preseniline: principalmente, il gene per la Presenilina 1, PSEN1, sul cromosoma 14, sembra essere coinvolto nei processi metabolici dell'amiloide; una sua mutazione inibisce il meccanismo di taglio della proteina APP, portando un ulteriore rischio di sviluppo della patologia (De Strooper et al., 1998); in minor entità, è presente un coinvolgimento del gene della Presenilina 2, PSEN2, locato sul

cromosoma 1, le cui mutazioni sembrano implicate in disfunzioni nell'omeostasi del calcio intracellulare e dell'attività mitocondriale dei neuroni (Fedeli et al., 2019; Rossi et al., 2021).

Le evidenze genetiche riportate nell'Alzheimer di tipo familiare, tuttavia, non sono osservabili nei casi di Alzheimer di tipo sporadico. Le due popolazioni di pazienti presentano le stesse manifestazioni cliniche, di tipo neuropatologico, eppure l'origine sembra essere diversa.

A questo proposito, attraverso analisi genetiche sulla popolazione di pazienti Alzheimer di tipo sporadico è stata evidenziata una correlazione con una precisa variante allelica del gene per l'apolipoproteina E (APOE) che si trova sul cromosoma 19: si parla della variante epsilon4, che risulta particolarmente implicata nelle forme che hanno un esordio tardivo, ma è anche associato ad un esordio di malattia più precoce (Strittmatter & Roses, 1995; Sando et al., 2008).

L'APOE contribuisce al normale sviluppo del sistema nervoso centrale, quando la sua isoforma allelica più comune, epsilon3, è presente. Essa è uno dei modulatori principali del colesterolo a livello del cervello (Puglielli et al., 2003). Oltre ad essere stato evidenziato un suo coinvolgimento per fenomeni come l'aterosclerosi e l'ipertensione (Sparks et al., 1997), l'epsilon4 di APOE risulta implicata nella malattia di Alzheimer specialmente per disregolazioni omeostatiche di lipidi e proteine, e sembra quindi essere connessa di conseguenza alla disfunzione della proteina amiloide e ai suoi processi patologici (Morris et al., 2010): mentre la variante allelica comune epsilon3 ha una capacità maggiore di prevenire l'accumulo dell'A-beta extracellulare (Kounnas et al., 1995), ed è inoltre capace di proteggere le cellule dallo stress ossidativo (Miyata & Smith, 1996), l'isoforma epsilon4 sembra essere correlata alla più alta concentrazione di beta-amiloide nel cervello umano al di sopra dei 70 anni (Castellano et al., 2011).

Un'altra sua isoforma, l'epsilon2, risulta invece al contrario associata alla più bassa concentrazione di A-beta; quindi, risulta una forma allelica protettiva verso la malattia, ed è inoltre una delle isoforme più rare (Strittmatter & Roses, 1995).

La presenza dell'allele epsilon4 porta ad un rischio dal 20% al 90% di contrarre Alzheimer per il soggetto omozigote, mentre in soggetti eterozigoti il rischio si riduce di circa la metà (Corder et al., 1993). Nei pazienti con Alzheimer, la frequenza della variante epsilon4 si è intensificata negli anni ed è arrivata ad essere oltre il 40% (Farrer et al., 1997).

1.2.2 Fattori di rischio

I dati epidemiologici presentati precedentemente hanno già dato un anticipo di come l'età possa rappresentarne uno dei principali fattori di rischio di sviluppo della malattia: dopo i 65 anni, il rischio di sviluppare la malattia raddoppia ogni 5 anni (McCullagh et al., 2001). Tuttavia, risulta essere una patologia legata all'età ma non dipendente da essa, in quanto non è sempre detto che un'età avanzata porti alla malattia in ogni caso (Gao et al., 1998, Ritchie et al., 1995).

Un altro fattore di rischio che possiamo estrapolare sempre dai dati epidemiologici è l'appartenenza al sesso femminile, che risulta particolarmente evidente come prevalenza nella popolazione con Alzheimer.

Questo è spiegabile, a livello di numeri, dal fatto che la popolazione maschile presenta una prevalenza maggiore per altri tipi di demenza, come quella vascolare (McCullagh et al., 2001), e hanno un'aspettativa di vita minore rispetto alle donne (Bachman et al., 1992).

Una plausibile motivazione di tipo biologico potrebbe essere rappresentata dai cambiamenti di tipo ormonale durante l'arco della vita femminile. È risaputo che l'estrogeno contribuisca al mantenimento della salute cerebrale sia dal punto di vista funzionale che strutturale: regola la densità neuronale a livello dell'ippocampo (Gould et al., 1990), promuove la crescita di neuroni colinergici (Toran-Allerand et al., 1992), stimola il metabolismo delle secretasi e risulta coinvolto nel metabolismo dell'amiloide solubile, diminuendo un potenziale accumulo della sua forma oligomerica (Jaffe et al., 1994), nonché si è ipotizzata un'interazione ancora poco chiara con le apolipoproteine di tipo E (Saunders et al., 1993). Una disfunzione a livello dell'estrogeno, che le donne affrontano obbligatoriamente nel corso della loro vita tramite la menopausa, potrebbe compromettere queste regolazioni e portare ad un maggiore rischio di sviluppare la malattia. Queste ipotesi sono state ulteriormente testate attraverso studi longitudinali che prevedevano la terapia ormonale sostitutiva in pazienti AD, come ipotesi di prevenzione o trattamento: alcuni studi per la prevenzione riportano che la somministrazione di estrogeni come terapia sostitutiva in post-menopausa possa far decrescere in modo significativo il rischio di sviluppare una sintomatologia di tipo Alzheimer (Kawas et al., 1997), mentre altri studi sul trattamento con estrogeni durante la malattia riportano che questo non abbia effetti significativi sulla sintomatologia e sul rallentamento del decorso patologico (Mulnard et al., 2000).

Un ulteriore rischio lo può rappresentare il basso grado di scolarità: attraverso gli studi di Ott e collaboratori (1995), è stato possibile notare come un alto livello di istruzione aiuti il rafforzamento delle sinapsi e le loro numerosità, portando ad una capacità maggiore di riserva cerebrale che risulta molto utile a posticipare l'esordio sintomatologico della malattia con l'avanzare dell'atrofia (Stern, 2012). Lo stesso fattore protettivo si può estendere alle attività lavorative che richiedono un alto sforzo mentale (Andel et al., 2005).

Come è intuibile attraverso i dati di rischio genetico relativo all'APOE, soprattutto, anche lo stress ossidativo risulta un notevole fattore di rischio per l'emergere della patologia di Alzheimer: nonostante inizialmente non fossero stati osservati grandi effetti sulla cognizione (Sano et al., 1997), in seguito sono state osservate correlazioni con declino cognitivo e alto livello di glucocorticoidi (Sotiropoulos et al., 2011), che agiscono principalmente sui processi patologici relativi alla proteina TAU. Inoltre, è stata identificata una relazione tra stress e sistema immunitario, specialmente per lo stress infiammatorio, che sembra particolarmente coinvolto nei processi della beta-amiloide attraverso attivazioni della microglia (Beard et al., 1998).

In relazione allo stress ci sono anche fenomeni come il malessere psicologico che può essere associato con un decorso di malattia più grave in soggetti che presentano i primi sintomi di declino cognitivo (Chen et al., 2014). Una delle condizioni di malessere psicologico più comunemente relata alla patologia è la depressione, in quanto è stato osservato come gli elevati livelli di cortisolo associati alla depressione possano portare a morte neuronale (Lerner, 1999): studi sui sintomi depressivi hanno permesso di delineare un incremento del rischio di declino cognitivo (Yaffe et al., 1999). Tuttavia, diversi autori affermano come la depressione non sia tanto un fattore di rischio, quanto una delle prime manifestazioni della sintomatologia di tipo Alzheimer dovuta alle modificazioni di funzionamento percepite dal paziente (Chen et al., 1999).

Recentemente sono stati poi identificati dei fattori di rischio emergenti: l'obesità è stata presa in considerazione per la sua comorbidità con le malattie cardiovascolari, che sono anch'esse un fattore di vulnerabilità per le patologie di tipo dementigeno come la malattia di Alzheimer (Wang et al., 2011). È stato inoltre osservato come pazienti obesi presentino atrofia della sostanza bianca in diversi distretti cerebrali, come i gangli della base (Raji et al., 2010), anche se si parla di un meccanismo che non è stato ancora completamente spiegato a livello fisiopatologico. C'è una correlazione di simile entità e pressoché legata al fattore obesità che è quella del diabete di tipo II (Ronnemaa et al., 2008; Xu et al., 2009). Ci sono studi sul diabete mellito di tipo 2 che identificano un rischio maggiore di demenza di tipo Alzheimer in pazienti trattati con insulina (Ott et al., 1999).

L'insulino-resistenza provocata dal diabete di tipo II sembra essere associata ad una riduzione del metabolismo cerebrale (Baker et al., 2011), e sembra coinvolgere principalmente la formazione ippocampale (Talbot et al., 2012).

1.3 Basi biologiche e biochimiche della patologia

1.3.1 Placche di beta-amiloide e proteina TAU

L'amiloide è una proteina presente in vari distretti dell'organismo umano, impiegata nel mantenimento del sistema nervoso, assicurandone un giusto sviluppo e una giusta crescita, quando presente nella sua forma fisiologica (Hardy et al., 1991). Ci sono forme protettive per lo sviluppo del cervello, come la A-beta40, mentre l'isoforma più tossica è l'A-beta42, così come anche l'A-beta43, mediate dalle mutazioni genetiche di Presenilina 1 e APP (Scheuner et al., 1996); esse, con le loro mutazioni, a livello cerebrale portano ad un decremento dei siti di pulizia sinaptica veicolati dal gene dell'APP e portano a delle forme più lunghe di peptidi amiloidei, generando oligomeri, che si depositano nei distretti extracellulari, con un effetto tossico sulla membrana cellulare, precisamente sullo strato fosfolipidico (Selkoe & Hardy, 2016). Questi depositi sono stati definiti placche neuritiche, o placche senili (Hardy et al., 1991): queste formazioni aberranti vengono espresse al massimo a livello cerebrale in quanto l'APP è espressa maggiormente nei neuroni, rispetto ad altre zone del corpo dove l'amiloide è presente in minori concentrazioni (Shoji et al., 1990). Gli effetti negativi si trovano a livello citoarchitettonico e nei mitocondri delle sinapsi, alterandone struttura e funzione e portando alla formazione di radicali liberi con la formazione di stress ossidativo, che portano inevitabilmente alla morte neuronale, che è selettiva e specifica per determinati percorsi neuronali, come ad esempio i sistemi neurotrasmettitoriali legati a dopamina, serotonina, acetilcolina e noradrenalina (Pearson & Powell, 1989).

Esiste un'altra componente presente all'interno del contesto di neurodegenerazione relativo alla malattia di Alzheimer, oltre alle placche di beta-amiloide, che sono i grovigli neurofibrillari, causati da accumulo di proteina tau all'interno del corpo cellulare dei neuroni. La proteina tau è codificata sul gene MAPT, sul cromosoma 17. È presente in modo abbondante negli assoni dei neuroni in quanto è deputata alla stabilizzazione dei microtubuli (Lee et al., 1989), che permettono il mantenimento della morfologia dei neuroni e di conseguenza anche la coerenza delle reti neuronali (Ballatore et al., 2007). Essa presenta sei isoforme diverse che sono deputate a processi di mantenimento dell'assone differenti (Binder et al., 1985). Quando il

rapporto tra queste isoforme viene alterato, si può venire incontro a processi neurodegenerativi: in particolare la fosforilazione della proteina tau può andare a compromettere l'adesione dei microtubuli (Hong et al., 1998). La fosforilazione è un fenomeno che viene regolato durante lo sviluppo: è particolarmente alta durante lo sviluppo fetale, ma si mantiene fisiologicamente bassa nel cervello dell'adulto (Ballatore et al., 2007). Quando l'equilibrio della proteina è alterato, aumenta la quantità di tau non legata ai microtubuli, e di conseguenza anche il livello di fosforilazione della proteina. L'evidenza certa che è stata dimostrata essere causa di questa alterazione è una mutazione a livello del gene MAPT, suo precursore (Goedert et al., 2005). Ci sono evidenze che la tau possa essere compromessa anche da deficit di regolazione delle chinasi e fosfatasi, partecipando quindi ai processi di iperfosforilazione della proteina (Churcher, 2006; Mazanetz & Fischer, 2007). Come conseguenza, le modificazioni relative alla proteina tau portano alla formazione di grovigli neurofibrillari all'interno del corpo cellulare dei neuroni, portando a neurodegenerazione: i microtubuli vengono compromessi e di conseguenza anche il trasporto assonale delle sinapsi (Trojanowski et al., 2005).

1.3.2 Ipotesi per l'eziopatogenesi della malattia

La principale ipotesi che è stata formulata dopo l'osservazione dei processi patologici della malattia di Alzheimer è quella della cascata di amiloide: Hardy e collaboratori (1991), fin dalle prime osservazioni, hanno ritenuto necessario collocare i due principali processi patologici in un contesto di causa-effetto per spiegare le precise implicazioni e i meccanismi patologici. L'idea che sorregge questa ipotesi è che la formazione di beta-amiloide sia l'evento scatenante principale che porta alla malattia di Alzheimer, e che i grovigli neurofibrillari, con i relativi danni a livello neuronale e vascolare - e la successiva sintomatologia dementigena - siano solo una conseguenza di questi depositi. Le evidenze che possono spiegare queste consequenzialità sono ad esempio il ruolo dell'amiloide nell'aumento delle concentrazioni di calcio all'interno dei neuroni; un aumento di calcio può facilitare la formazione della fosforilazione della proteina tau all'interno del corpo cellulare (Baudier & Cole, 1987), portando alla formazione dei grovigli neurofibrillari (Lee et al., 1989). Mutazioni genetiche ereditate a livello dell'APP e delle preseniline causano precoci depositi di beta-amiloide che sono sempre seguiti da accumuli di grovigli neurofibrillari (Bateman et al., 2012). In modelli murini trattati con oligomeri solubili di A-beta isolati da cortecce di soggetti affetti da malattia di Alzheimer, si è potuto osservare un aumento di tau iperfosforilata; quando il modello murino è stato trattato con tau fosforilata, non sono stati

osservati effetti paragonabili (Jin et al., 2011), a conferma che sembra esistere un percorso preferenziale nell'incorrere delle manifestazioni fisiopatologiche.

Un'ulteriore ipotesi, che riesce a spiegare meglio anche i casi di malattia di Alzheimer di tipo sporadico, è quella vascolare: i disturbi neurodegenerativi sono solitamente accompagnati da disfunzioni a carico dei vasi a livello cerebrale e della barriera ematoencefalica (Zlokovic, 2005; 2008), tra cui un caso particolare è l'angiopatia cerebrale amiloidea (Toledo et al., 2013). Oltre al modello animale che si è rivelato particolarmente utile per capire il coinvolgimento diretto dei fattori vascolari nella sintomatologia dementigena (Wang et al., 2011), ulteriori conferme provengono dagli studi di neuroimmagine, sia su soggetti con malattia di Alzheimer (Knopman & Roberts, 2010; Ruitenberg et al., 2005), che su soggetti anziani con alto rischio per la patologia (Iadecola, 2004) evidenziando un'alterazione del flusso cerebrale e delle attivazioni ancora prima che si verificano fenomeni patologici specifici della malattia di Alzheimer, tra cui accumulo di beta-amiloide, atrofia e declino cognitivo.

Per comprendere al meglio l'andamento di tali degenerazioni a livello cerebrale, l'ipotesi two-hit (Zlokovic, 2011) contribuisce a delineare un quadro più completo unendo in sé sia la componente relativa all'amiloide, sia quella relativa al danno vascolare, definendo due fasi di azione nella patologia: la prima fase è quella relativa al danno vascolare, che causa una disfunzione della barriera ematoencefalica e una riduzione a livello del flusso cerebrale. Questo primo evento scatena una disfunzione neuronale che precede e causa la demenza vera e propria, che incorre con la seconda fase, a carico dell'amiloide: subentra una disfunzione nello smaltimento dell'amiloide, portando ai depositi che amplificano la compromissione a livello dei neuroni, portando a neurodegenerazione. L'ipoperfusione induce poi l'iperfosforilazione della proteina TAU, causando i grovigli neurofibrillari, e ciò è stato confermato anche da studi con modelli di roditori con fenotipo Alzheimer (Koike et al., 2010).

Le disfunzioni neuronali, tuttavia, molti autori le considerano come un deficit di tipo bioenergetico, o mitocondriale, sostenendo l'ipotesi che attraverso l'invecchiamento il sistema nervoso possa raggiungere un alto livello di stress ossidativo nei mitocondri delle cellule (Miquel et al., 1980; Melov, 2000), con una conseguente disfunzione di quest'ultime che porta ad un processo di apoptosi fisiologico che se risulta particolarmente elevato può provocare le compromissioni patologiche della malattia di Alzheimer e la neurodegenerazione (Swerdlow et al., 2017). Oltre allo stress ossidativo che ha sicuramente un ruolo

all'interno della patologia (Markesbery, 1999), ci sono studi che hanno riportato un legame tra disfunzioni mitocondriali e fosforilazione della tau (Blass et al., 1990).

Una delle ipotesi più plausibili e che ha effettivamente trovato riscontro anche in metodi di trattamento (Terry & Buccafusco, 2003), tuttavia, è quella che riguarda la perdita di neuroni colinergici: diversi studi hanno dimostrato negli anni come nella fisiopatologia della malattia di Alzheimer siano presenti compromissioni a livello dell'attività colinergica nella neocorteccia (Davies & Maloney, 1976; Perry et al., 1977).

La regione d'interesse di questa ipotesi è il nucleo basale di Meynert, posto al di sotto del globo pallido, conosciuto per essere la principale area che veicola l'acetilcolina a livello cerebrale (Gorry, 1963): quest'area sembra implicata nei meccanismi di attenzione, ricompensa, e apprendimento, sia nei primati non umani che nei soggetti umani (DeLong, 1972; Divac, 1975), nonché nei processi di memoria (Drachman & Leavitt, 1974).

Whitehouse e collaboratori (1981) hanno indagato le differenze tra soggetti con malattia di Alzheimer e soggetti sani di controllo attraverso studi anatomici *post-mortem* a livello del nucleo basale, riscontrando una minore densità neuronale nei pazienti con malattia di Alzheimer rispetto ai controlli, nonché la presenza di tutti i processi neuropatologici legati ad amiloide e tau nei neuroni residui. Si ipotizza che una compromissione del deficit colinergico, veicolato da un malfunzionamento dell'enzima responsabile della sintesi del neurotrasmettitore, la acetilcolinesterasi (Perry et al., 1977), partecipi attivamente ai processi di neurodegenerazione cognitiva della malattia di Alzheimer (Bartus et al., 1982); a supporto di questa teoria sono presenti evidenze che hanno portato alla conclusione che una riduzione di acetilcolina nel terminale pre-sinaptico di questi neuroni e una riduzione dell'acetilcolinesterasi siano correlati ad un più grave declino cognitivo nei pazienti con malattia di Alzheimer (Wilcock et al., 1982; Sims et al., 1983).

1.4. Caratteristiche cliniche di malattia: stadi e criteri diagnostici

1.4.1 Stadi della malattia di Alzheimer per processi patologici

La patologia di Alzheimer, come è stato già affrontato, ha un decorso graduale di tipo dementigeno che può essere osservato sia sull'aspetto della neuropatologia interessata, sia rispetto alle compromissioni cliniche conseguenti. Una classificazione che permette di definire in modo dettagliato i vari stadi è quella di Braak e Braak, delineata nel 1991: è una stadiazione che interessa principalmente i due marcatori più rappresentativi della malattia, ovvero i depositi di amiloide e i grovigli neurofibrillari. Con analisi autoptica su cervelli di

soggetti affetti da demenza e soggetti sani, gli autori sono andati a distinguere due diversi pattern relativi ai processi.

Gli stadi dei depositi dell'amiloide nel decorso di malattia sono principalmente tre:

- Lo Stadio A è caratterizzato da una bassa densità di depositi a livello dell'isocorteccia, prendendo principalmente le porzioni basali dei lobi frontale, temporale e occipitale. In questo stadio l'ippocampo ancora non viene compromesso, mentre sono osservabili lievi compromissioni a livello del presubicolo e della corteccia entorinale.
- Lo Stadio B invece presenta una densità media di depositi che sono presenti a livello di tutta la corteccia associativa isocorticale. L'ippocampo è solo lievemente compromesso, mentre ancora risparmiate sono le cortecce sensorimotorie primarie.
- Lo Stadio C è caratterizzato da una compromissione generalizzata delle aree associative, incluse cortecce sensorimotorie primarie, e c'è il coinvolgimento delle strutture sottocorticali.

Per i processi neuropatologici relativi alla proteina tau, invece, sono stati identificati diversi stadi che riportano modificazioni a livello sia corticale che sottocorticale.

Le differenziazioni vengono fatte a livello di grovigli neurofibrillari:

- Lo Stadio 1 coinvolge primariamente la zona trans-entorinale della corteccia, localizzata in una porzione intermedia della regione entorinale e la corteccia temporale adiacente ad essa. Più precisamente, si possono trovare grovigli neurofibrillari all'interno dello strato superficiale della corteccia entorinale, ovvero i neuroni stellati pre-alpha. Si possono incontrare inoltre ulteriori modificazioni in senso patologico di tipo più lieve nei livelli più profondi degli strati pre-alpha, così come in alcune porzioni dell'ippocampo come CA1, nei nuclei magnocellulari a livello basale, e nei nuclei antero-dorsali del talamo.
- Lo Stadio 2 ha un aggravamento della distribuzione neurofibrillare a livello della corteccia trans-entorinale, raggiungendo a tutti gli effetti gli strati più profondi della corteccia, senza però particolari e significative modificazioni a livelli ippocampale e talamiche. Possono trovarsi anche grovigli isolati nelle aree associative isocorticali.

I primi due sono gli stadi che vengono definiti “transentorinali”, per il coinvolgimento ancora focalizzato dei processi neuropatologici a livello di queste zone e un lieve coinvolgimento dell’ippocampo che viene risparmiato nel complesso.

- Lo Stadio 3 si caratterizza da un coinvolgimento severo sia della regione trans-entorinale sia della corteccia entorinale in sé, con grovigli largamente diffusi in diversi strati. La formazione ippocampale è compromessa in modo modesto ma solo a livello della sezione CA1, mentre gli altri settori dell’ippocampo sembrano risparmiati, come anche l’isocorteccia, anche se possono essere trovati talvolta grovigli sporadici nelle porzioni basali del frontale, temporale o occipitale.
- Lo Stadio 4 segue il corso di gravità degli stadi precedenti; quindi, c’è un ulteriore peggioramento della regione entorinale, della sezione CA1 dell’ippocampo e dei nuclei antero-dorsali del talamo. In aggiunta, si possono iniziare ad osservare placche neuritiche a livello del complesso corticomediale dell’amigdala, e la presenza di grovigli neurofibrillari a livello dei nuclei basolaterali., così come anche in porzioni più basali del putamen e del nucleo accumbens.

Questi due stadi si definiscono “limbici”, in quanto inizia la compromissione di aree più sottocorticali.

- Lo Stadio 5 è quello in cui si inizia a manifestarsi una compromissione molto più generalizzata della formazione ippocampale: i grovigli neurofibrillari si sono espansi in tutte le sezioni, da CA1 a CA4, con diversi pattern. La caratteristica principale dello stadio 5, tuttavia, è la compromissione severa dell’isocorteccia, che risulta essere di conseguenza la zona con più densità di grovigli. La parte temporale risulta essere quella con più alta densità di placche neuritiche. Le aree sensoriali primarie non risultano compromesse in modo evidente, e i nuclei sottocorticali citati nei precedenti stadi vanno incontro a ulteriori peggioramenti, con un coinvolgimento anche dei nuclei antero-ventrali del talamo.
- Lo Stadio 6 è l’ultimo stadio, e le compromissioni sono ormai gravi e generalizzate a tutti i livelli dell’encefalo: a livello dell’ippocampo si possono trovare un numero maggiore di grovigli a livello delle cellule granulari della fascia dentata, così come una perdita neuronale considerevole a livello di CA1. La corteccia isocorticale ha compromissioni a più livelli, incluse compromissioni alle aree sensoriali primarie. C’è anche un’evoluzione di compromissioni a livello sottocorticale, come per esempio talamo e ipotalamo che risultano largamente affetti dai processi patologici. Inoltre, si ha un

coinvolgimento del sistema extrapiramidale in questo stadio, con compromissioni che arrivano fino alla substantia nigra.

Avendo come caratteristica principale l'esteso danno alla corteccia, questi due ultimi stadi vengono definiti "isocorticali".

1.4.2 Criteri diagnostici dell'ICD-10

Per molti anni all'interno della pratica clinica si sono utilizzati i criteri dell'ICD-10, che tuttavia non sono specifici per la malattia di Alzheimer, ma sono criteri generali riconducibili a qualsiasi patologia dementigena.

Per fare diagnosi di demenza bisognava avere, per una durata di almeno sei mesi:

- Deficit nella memoria verbale e non verbale.
- Declino di altre abilità cognitive.
- Storia clinica di declino.
- Valutazione neuropsicologica obiettiva.
- Mancanza della consapevolezza mentale.
- Debolezza emotiva, irritabilità, apatia, disturbi comportamentali.

1.4.3 Criteri diagnostici del DSM 5

Nel DSM-IV si parlava ancora di demenza, ma con il DSM V questo è stato superato, bensì si parla di disordine neurocognitivo maggiore, mentre per il MCI si parla di disturbo neurocognitivo minore.

Nel DSM-V i criteri attuali sono:

- Evidenza di declino cognitivo da un livello di competenza precedente normale, in uno o più ambiti di abilità come:
 - Apprendimento e memoria.
 - Linguaggio.
 - Funzioni esecutive.
 - Attenzione complessa.
 - Percezione.
 - Cognizione sociale.
- Il declino cognitivo deve interferire con le normali attività della vita quotidiana e limitare la vita del

paziente nelle attività complesse.

- I deficit cognitivi non devono essere presenti nel contesto del delirium.
- I disturbi cognitivi non possono essere spiegati da un disturbo psichiatrico maggiore (depressione maggiore, schizofrenia).

Quest'ultima classificazione tiene conto anche delle varianti e presenta molti più concetti specifici di quella precedente.

1.4.4 Criteri NINCDS-ADRDA

Sono i criteri che vengono più utilizzati in clinica, stilati nel 1984, poi ridefiniti e revisionati più recentemente (McKhann et al., 2011): la principale differenza dai criteri precedenti è che prima si parlava di diagnosi di malattia di Alzheimer probabile, possibile e definitiva, e nella definitiva si faceva il rilevamento autoptico delle placche. Adesso con la neuroimmagine e con l'analisi del liquor per i biomarcatori si può fare diagnosi di malattia di Alzheimer *in vivo*, e l'esame autoptico *post mortem* serve solo come conferma.

Ci sono dei criteri che vanno bene per descrivere la demenza in generale:

- Il disturbo cognitivo deve interferire con le abilità di funzionare nella vita di tutti i giorni
- Deve esserci una documentazione del declino rispetto ad un livello precedente di normalità, cosa che si può valutare con i test, sia per le prestazioni cognitive sia per il funzionamento quotidiano.
- I deficit non devono essere spiegati da delirium o altri disturbi psichiatrici maggiori.
- Il declino cognitivo deve essere diagnosticato con una combinazione di fattori:
 - Una buona storia e anamnesi dettagliata.
 - Una valutazione cognitiva oggettiva: si utilizzano diversi test di screening come il MMSE, che sono test brevi e danno un'idea del livello cognitivo del paziente. Non servono a fare diagnosi, per quest'ultima serve una batteria neuropsicologica molto più estesa.
- Il declino cognitivo e comportamentale deve coinvolgere almeno due dei seguenti domini:
 - Abilità di acquisire nuove informazioni e ricordarle
 - Ragionamento e gestione di compiti complessi, scarsa capacità di giudizio
 - Abilità visuospatiali
 - Funzioni linguistiche, come parlare, leggere e scrivere

- Cambiamento di personalità, comportamenti o atteggiamenti.

Questi criteri della demenza in generale devono essere usati in aggiunta a criteri più specifici spiegati in seguito.

Sono presenti poi i criteri per la demenza di Alzheimer probabile:

- Con i criteri di prima, in aggiunta bisogna che il disturbo segua queste caratteristiche:
 - Esordio insidioso e non acuto, con sintomi gradualmente e presenti per un periodo prolungato.
 - Chiara storia di peggioramento del tempo documentata e confermata da osservazioni di parenti o persone vicine.
 - I deficit devono essere chiaramente definibili anche tramite esame neuropsicologico in cui si possono differenziare:
 - Presentazione amnestica: la presentazione più comune nella demenza di Alzheimer. Il deficit deve includere peggioramento nell'apprendimento e nel richiamo di informazioni precedentemente apprese. Ci deve essere evidenza di disfunzione cognitiva anche in un altro dominio cognitivo, in associazione.
 - Presentazione non amnestica:
 - Presentazione linguistica: i deficit più evidenti sono nel trovare le parole, ma possono essere presenti anche deficit in altri domini cognitivi.
 - Presentazione visuospatiale: i deficit più evidenti sono nella cognizione spaziale, inclusi l'agnosia per gli oggetti, incapacità di riconoscere i volti, ma possono esserci compromissioni anche di altri domini cognitivi.
 - Disfunzioni esecutive: i deficit più evidenti sono incapacità di ragionamento, di giudizio e di problem solving, ma possono essere presenti deficit anche in altri domini cognitivi.

La diagnosi di AD probabile non deve essere applicata se c'è evidenza di:

- Malattia cerebrovascolare concomitante e sostanziale, definita da una storia di emorragia cronologicamente relata all'insorgenza o al peggioramento del declino cognitivo; oppure la presenza di infarti multipli o estesi.
- Criteri per una diagnosi di Demenza a corpi di Lewy oppure di altre tipologie di demenza.

- Caratteristiche comportamentali rilevanti per la variante frontotemporale della demenza.
- Presenza di un'afasia di tipo semantico o non fluente progressiva.
- Presenza di un altro disturbo neurologico, o non neurologico oppure utilizzo di farmaci che possano largamente spiegare l'effetto sulla cognizione.

Applicando questi criteri, si ha anche un livello di certezza nella diagnosi; infatti, si può avere un AD probabile con un alto livello di certezza, quando si ha una documentata presenza di declino cognitivo, oppure quando si è in presenza di una mutazione genetica, ma solo se si è in presenza di mutazioni genetiche che causano AD con una forma autosomica dominante, ma non se si è in presenza dell'allele epsilon4 dell'APOE, in quanto non è sufficientemente specifico per permettere una diagnosi di Alzheimer con alto grado di certezza.

Ci sono poi i criteri per la demenza di Alzheimer possibile, che deve essere fatta quando si ha l'impressione clinica che quel paziente abbia una malattia di Alzheimer, ma può presentare:

- Un corso di progressione atipico, oppure con un esordio acuto e non insidioso, senza chiare evidenze di una storia di declino cognitivo progressivo.
- Delle presentazioni miste in uno stesso paziente: per cui si potrebbe avere una concomitanza con corpi di Lewy, patologie di tipo cerebrovascolare in associazione ad un'etiologia simile a quella di tipo Alzheimer,
- Altre malattie neurologiche o non neurologiche che possano contribuire ad un consistente effetto sulla cognizione.

Si ipotizza che sia malattia di Alzheimer nel momento in cui tutte le altre manifestazioni sembrano essere solo in associazione e non comportare esse stesse un rischio principale: alcuni pazienti possono avere delle basi genetiche molto disadattive e problematiche, che portano all'insorgenza di più caratteristiche patologiche insieme.

In seguito, c'è la terza categoria, che si usa solo in ambiti di ricerca, ed è quella di AD probabile con evidenze biologiche di patologia Alzheimer, i cui criteri sono:

- Presenza di biomarcatori come i depositi proteici di beta-amiloide, che vengono misurati attraverso i bassi livelli della proteina nel liquido cerebrospinale, nonché una positività all'imaging molecolare

- Presenza di biomarcatori della neurodegenerazione come la tau, l'ipometabolismo in zone parieto-temporali e l'atrofia individuata con risonanza magnetica.

I livelli di tau normale e fosforilata vengono trattati in modo equivalente, anche se la tau fosforilata ha più specificità per l'AD rispetto alle altre malattie associate a demenza.

È presente anche la categoria dell'AD possibile con evidenze biologiche di patologia Alzheimer, in quanto è possibile avere comorbidità prominenti nello stesso paziente, quindi avere un paziente che possiede sia i criteri neuro fisiopatologici con la malattia di Alzheimer che con altre patologie.

1.5. Diagnosi di Malattia di Alzheimer: dal substrato al sintomo

Molti sono stati negli anni i criteri diagnostici per definire la demenza di tipo Alzheimer, e sono andati sempre più a definirsi e specializzarsi nelle diverse accezioni della patologia. I criteri NINCDS-ARDRA stilati dell'84 non distinguevano tra le fasi più precoci e le fasi più tardive (Varma et al., 1999), e anche quelli del 2011, nonostante relativamente più recenti, specifici e selettivi rispetto ai precedenti e ad altri criteri come quelli dell'ICD o del DSM, non sono riusciti a contenere al loro interno tutte le molteplici sfaccettature della demenza di tipo Alzheimer: molti dei criteri presentati e redatti potrebbero appartenere a manifestazioni di altre patologie dementigene, mancando di specificità per una corretta diagnosi differenziale (Montine et al., 2012). Negli ultimi anni è stato formulato un sistema denominato ATN framework: "A" si riferisce alla proteina amiloide, "T" si riferisce alla proteina tau, mentre "N" sta per neurodegenerazione, e sono i criteri che devono essere necessariamente presenti se si vuole fare diagnosi di Alzheimer in ambito di ricerca (Jack et al., 2016). Un problema emerso all'interno del contesto di diagnosi è quello relativo al giusto riconoscimento delle fasi che precedono o possono precedere lo sviluppo di una malattia di Alzheimer conclamata.

Facendo studi su popolazioni di controllo e popolazioni di soggetti a rischio genetico per la malattia di Alzheimer, si è potuto notare come i processi patologici iniziali che portano alla neurodegenerazione risultassero presenti più di dieci anni prima della sintomatologia dementigena (Morris, 2005). Si parla in questo caso di Alzheimer preclinico, ovvero la fase in cui a livello cerebrale iniziano le prime modificazioni neurodegenerative, in assenza di deficit e al netto di un funzionamento cognitivo nella norma (Dubois et al., 2007).

Le manifestazioni patologiche trovate nella fase preclinica sono relative agli accumuli di beta-amiloide e tau fosforilata, che è possibile rilevare attraverso l'analisi del liquido cerebrospinale, osservando quindi ridotte concentrazioni di proteina amiloide nella sua composizione, e un alto grado di fosforilazione della proteina tau (Dubois et al., 2016). Per quanto riguarda le neuroimmagini, la patologia può essere rilevata precocemente guardando alla presenza di placche di amiloide tramite SPECT o PET: a tal proposito vengono utilizzate varie metodiche, con traccianti diversi. Uno dei traccianti utilizzati è il Pittsburgh Compound B (PIB), tracciante che permette di visionare a livello cerebrale l'entità dei depositi di amiloide e la loro localizzazione con il progredire della patologia (Klunk et al., 2004). A livello di visualizzazione cerebrale, tuttavia, l'amiloide da sola non dice molto sulla certezza di star osservando una malattia di Alzheimer, in quanto si verifica anche nell'invecchiamento normale un accumulo della proteina, senza andar incontro necessariamente a demenza (Ossenkoppele et al., 2015). Più informativa è invece la rilevazione mediante neuroimmagini di grovigli neurofibrillari dovuti alla tau fosforilata, in associazione anche alle placche di amiloide.

I primi traccianti messi a punto, come [18F] FDDNP e [11C] PBB3, risultarono di tipo non selettivo, in quanto si parla traccianti che non si legano solo ai grovigli neurofibrillari dell'AD, ma anche alle placche di amiloide; quindi, non hanno una finalità diagnostica precisa (Villemagne et al., 2012; Maruyama et al., 2013). Sono stati in seguito sviluppati altri traccianti più selettivi, come il [18F] AV-1451, anche denominato *flortaucipir*, che riesce a differenziare i diversi processi patologici, con un'alta predittività diagnostica che mostra l'andamento dei grovigli neurofibrillari nel cervello coerentemente agli stadi di Braak (Chien et al., 2014), riuscendo anche a distinguere il rapporto delle isoforme di tau proprie dell'Alzheimer e permettendo di differenziare tra le varie tipologie dementigene (Lowe et al., 2016).

La concettualizzazione della fase preclinica della malattia di Alzheimer ha permesso alla ricerca di ampliare le vedute su un approccio alla malattia più preventivo, cercando di capire il nesso di causa ed effetto tra le modificazioni cerebrali e la sintomatologia. Come è stato accennato precedentemente, l'amiloide da sola, anche se è uno dei primi processi a manifestarsi (Jack et al., 2013), non è un predittore così specifico della malattia di Alzheimer, in quanto presente anche in altre patologie. Se viene associata alla presenza di tau fosforilata, invece, che è un marcatore molto più specifico e connesso a fenomeni di neurodegenerazione e morte neuronale, la predizione di un declino cognitivo in futuro risulta essere più accurata (Moghekar et al., 2013), nonché più rapida (Tapiola et al., 2009).

Tuttavia, la presenza dei biomarcatori non porta inevitabilmente al manifestarsi dei sintomi clinici: in diverse popolazioni indagate a livello autoptico, diversi soggetti presentavano tutti i biomarcatori relativi alla malattia di Alzheimer, ma senza aver mai avuto una manifestazione clinica durante la vita. Questo però potrebbe essere spiegato da fattori protettivi come la riserva cerebrale o cognitiva (Sperling et al., 2011). Di contro, si ricorda come una rapida progressione e aggravamento dei sintomi siano legati alla presenza di vulnerabilità genetica a carico dell'allele epsilon4 dell'Apolipoproteina (Chetelat & Fouquet, 2013).

Partendo da dati osservazionali basati su questi presupposti, il National Institute on Aging and Alzheimer Disease ha delineato e ipotizzato una classificazione della fase preclinica dividendola in tre stadi principali: inizialmente, nel primo stadio è osservabile soltanto un accumulo di beta-amiloide, nel secondo stadio vanno ad aggiungersi altre alterazioni cerebrali dovute alla neurodegenerazione, come l'atrofia e la tau fosforilata, e solo nel terzo stadio si iniziano a vedere sottili deficit cognitivi in aggiunta alla neurodegenerazione (Sperling et al., 2011). Il passaggio tra fase asintomatica e sintomatica, tuttavia, non è ben chiaro, e spesso non è facile da quantificare. Quello che però si osserva più frequentemente è che la fase sintomatica più evidente viene preceduta da una consapevolezza del paziente di non essere più come prima: il soggetto riesce a percepire un'insicurezza dovuta al cambiamento cognitivo, anche se lieve, e questo può essere quantificato da scale self report che vanno a quantificare il grado di cambiamento percepito (Reisberg et al., 2008). È stato inoltre visto come questi indici di preoccupazione per la propria salute cognitiva correlino con un rischio maggiore di andare incontro ad una progressione verso la demenza di tipo Alzheimer (Buckley et al., 2016).

L'avvento dei sintomi dementigeni va considerato all'interno del contesto del Mild Cognitive Impairment (MCI): esso è un costrutto relativamente recente nell'ambito delle malattie neurodegenerative, in quanto risulta essere uno dei fattori di rischio per l'evolversi di una patologia dementigena.

Per MCI si intende una fase di decadimento cognitivo che devia dalla normalità, ma che non è così grave da compromettere le attività quotidiane e il funzionamento dell'individuo (Petersen, 1999). L'invecchiamento normale comporta diverse modificazioni fisiche e cognitive di per sé, come ad esempio rallentamento psicomotorio, affaticamento dei canali sensoriali, e si possono osservare modificazioni anche nella cognizione, che sono però circoscritte e coinvolgono in particolare attenzione divisa, apprendimento, fluenza verbale e tempi di reazione, mentre altre risultano preservate (Hazzard & Halter, 2009).

Il Mild Cognitive Impairment è invece definibile come una fase intermedia, solitamente precedente alla demenza conclamata: nonostante però molti casi vadano ad evolversi in direzione patologica, c'è una parte di popolazione clinica con diagnosi di MCI che non sviluppa demenza nella vita (Nelson & Connor, 2008). I criteri fondamentali per definire MCI sono stati inizialmente redatti da Petersen e collaboratori (1999); essi inizialmente comprendevano la presenza di disturbi di memoria oggettivi o percepiti in prima istanza, in seguito sono stati osservati e inclusi anche deficit di altri domini cognitivi, quali il linguaggio e le funzioni esecutive (Petersen, 2004): in entrambi i casi la condizione fondamentale era l'assenza di disfunzioni quotidiane tali da essere evidenti e invalidanti, e assenza di demenza conclamata.

La distinzione tra Mild Cognitive Impairment e invecchiamento normale può essere quantificata con test neuropsicologici: i test più utilizzati nella demenza di Alzheimer non risultano però affidabili per la definizione di stati precedenti alla malattia concreta, in quanto troppo sensibili e influenzabili da fattori socioculturali (Matallana et al., 2011).

L'utilizzo del costrutto di MCI è diventato fondamentale per andare a differenziare il normale invecchiamento da quello patologico, e gli studi effettuati su questa fase hanno permesso di fare ulteriori distinzioni sul fenotipo osservabile: inizialmente, la letteratura si era focalizzata sulle manifestazioni di tipo amnestico, in quanto i primi sintomi della demenza di Alzheimer risultano essere affini alla corteccia entorinale e all'ippocampo; quindi, le compromissioni sono principalmente a carico della memoria episodica (Braak & Braak, 1991; Petersen et al., 1999). Solo successivamente, e con ulteriori rilevazioni, i domini del Mild Cognitive Impairment sono stati ampliati, distinguendo in MCI di tipo amnestico, relativo alla memoria, e MCI di tipo non-amnestico, comprendendo quindi anche fenotipi relativi ad altri domini della cognizione, quali il linguaggio, le funzioni esecutive, proprietà visuospatiali della percezione e attenzione (Petersen, 2004; Tabert et al., 2006): deficit a questi domini possono presentarsi singolarmente o insieme.

Oltre a differenziare la normalità dalla patologia, il concetto di MCI ha permesso anche di andare a discriminare tra le varie forme di demenza: il tipo amnestico risulta essere quello più frequente nell'ambito della demenza di tipo Alzheimer, rispetto al tipo non amnestico (Petersen, 2011), ma alcune manifestazioni amnestiche sono generalizzabili e osservabili in molte demenze, come ad esempio i contesti di richiamo dopo un certo tempo di attesa. Esso risulta quindi un sintomo poco informativo sull'evoluzione dell'MCI in malattia di Alzheimer, in quanto un suo deficit potrebbe essere dovuto a problemi sia di richiamo che di codifica (Dubois et al., 2010).

Per poter prevedere con più accuratezza uno sviluppo patologico in AD, gli autori hanno proposto di tenere in considerazione gli aspetti di richiamo e codifica negli strumenti utilizzati per valutare pazienti con MCI, utilizzando test come il *free and cued recall test* (Grober & Buschke, 1987), o il *free and cued selective reminding test* (Auriacombe et al., 2010): quest'ultimo è un test di memoria episodica, somministrato tramite immagini, con una fase iniziale di codifica in cui il soggetto deve identificare oggetti facenti parte di una determinata categoria. Una seconda fase di codifica prevede la verifica dell'identificazione degli oggetti prima presentati, stavolta senza cue visivo, chiedendo al soggetto di rievocare gli oggetti appena denominati. In seguito, viene eseguito un altro compito di rievocazione in cui il soggetto deve eseguire dei compiti di interferenza mentre rievoca liberamente e nell'ordine che preferisce gli oggetti precedentemente rievocati e codificati (Frasson et al., 2011)

Tramite questa modalità, il *free and cued selective reminding test* risulta essere uno degli strumenti più adeguati a predire il decorso patologico della malattia di Alzheimer, specialmente negli stadi più precoci di demenza in cui i pazienti risultano normali o lievemente compromessi (Sarazin et al., 2007). Uno studio di Grober et al. (2021), ha evidenziato una sua maggior sensibilità a identificare, tramite l'analisi dei punteggi, i singoli stadi di Braak e le loro compromissioni, rispetto a strumenti neuropsicologici come il Mini-Mental State Examination. Questo perché questo test riesce a isolare il deficit originante dalla compromissione ippocampale, specifico per la memoria episodica, e lo differenzia da compromissioni più lievi e non dovute a neurodegenerazione (Markowitsch & Staniloiu, 2012), diventando così uno strumento d'elezione per l'identificazione di MCI di tipo amnestico nei pazienti.

Nel passaggio da MCI a demenza vera e propria, la neurodegenerazione prende piede e così le varie compromissioni funzionali iniziano gradualmente a manifestarsi: il deficit di memoria episodica, come abbiamo anticipato, riguarda fin da subito la detenzione di nuove informazioni, ma poi affligge anche l'apprendimento di nuovi concetti, compromettendo sia le informazioni verbali, sia quelle non verbali (Storandt & Hill, 1989).

Con l'aumentare della severità della malattia insorgono poi problemi legati al linguaggio, che ha anch'esso una grande influenza semantica (Warrington, 1975); i primi deficit sono infatti a livello della denominazione di oggetti e nella fluenza verbale. Un ulteriore aspetto che può essere osservato in fasi moderate di malattia è la compromissione delle funzioni esecutive: molteplici studi hanno permesso di evidenziare come la

neurodegenerazione vada a colpire in queste fasi zone come la corteccia prefrontale dorsolaterale, o la corteccia del cingolo anteriore (Milham et al., 2002). Diverse evidenze cliniche rilevano difficoltà precoci dei pazienti di auto-monitorarsi nei compiti, inoltre le performance che risultano peggiori sono quelle in cui viene richiesta una variabilità nella regola (Lafleche & Albert, 1995).

Possono essere presenti anche compromissioni a livello visuospatiale, quando la neurodegenerazione riguarda aree come il parietale superiore o la corteccia del cingolo posteriore (Giannakopoulos et al., 1999): i deficit sono principalmente di tipo costruttivo e sono tuttalpiù rari. Questi deficit possono arrivare a coinvolgere anche la corteccia occipitale, che viene compromessa in fasi molto avanzate della patologia.

Lo screening neuropsicologico per definire le singole compromissioni relative ai domini cognitivi sopracitati è fondamentale nell'analisi di un quadro clinico complesso come quello della malattia di Alzheimer: esistono singoli test, come il test di Corsi, o il Digit Span, che sono specifici per domini cognitivi specifici, in questo caso ad esempio attenzione e working memory (Wechsler, 1981), mentre ci sono altri strumenti più di elezione come il Mini Mental State Examination, che valuta il funzionamento cognitivo generale (Folstein et al., 1975), ed è utile per valutare singolarmente aspetti come l'attenzione, le funzioni esecutive, il linguaggio e la memoria in un singolo test standardizzato. Un altro strumento importante è il Montreal Cognitive Assessment, sviluppato da Nasreddine e collaboratori, che risulta essere più specifico per i domini esecutivi e più sensibile di MMSE nell'identificare i casi di demenza più lieve (Nasreddine et al., 2005).

I test neuropsicologici non sono strumenti di diagnosi, bensì strumenti di inquadramento della sintomatologia, specialmente nelle fasi intermedie di malattia, in cui risulta fondamentale andare a vedere come le prime compromissioni osservate negli stadi più precoci possano evolversi (Pena-Casanova et al., 2012).

Capitolo 2 – I fattori di rischio neuropsichiatrici

2.1. Sintomi neuropsichiatrici

2.1.1. La manifestazione psichiatrica nella demenza

La sintomatologia neuropsichiatrica ha una presentazione molto eterogenea, e sono proprio i diversi tipi di manifestazioni che permettono di porre un confine tra i diversi tipi di patologia: si possono trovare peculiari andamenti in termini di tempistica, frequenza e correlati neuropatologici, a seconda che ci si trovi nel caso

della demenza frontotemporale (Liu et al., 2004) ad esempio, o nel caso della demenza vascolare (Staekenborg et al., 2010), o ancora nel caso di demenze a corpi di Lewy (Stavitsky et al., 2006).

Nello specifico caso della malattia di Alzheimer, il cui esordio è più comunemente a carico di domini come la memoria, la gravità della neurodegenerazione non va a compromettere soltanto i domini cognitivi. Con il progredire della malattia, e di conseguenza con l'accumulo dei processi patologici all'interno delle diverse aree cerebrali, molteplici aspetti della persona vengono a mancare, arrivando anche alla manifestazione di sintomatologia neuropsichiatrica, con alterazioni del comportamento e dell'affettività (Mok et al., 2004).

La presenza dei sintomi neuropsichiatrici sembra essere molto più prominente nelle prime fasi di demenza rispetto alle fasi avanzate: con l'avanzare della malattia, i sintomi si aggravano ma sono meno numerosi di quelli che si presentano nella demenza lieve-moderata (Aalten et al., 2005).

Nei casi di demenza di Alzheimer, è stato rilevato come circa l'80% dei pazienti esperisca nel corso della malattia almeno uno dei sintomi neuropsichiatrici (Howard et al., 2001).

Il primo strumento di valutazione per la severità dei sintomi neuropsichiatrici nella malattia di Alzheimer è stato formulato da Reisberg e collaboratori. Il test è chiamato BEHAVE-AD e si compone di ben sette domini sintomatologici: deliri, allucinazioni, disturbi dell'attività, aggressività, disturbi del ritmo diurno, disturbi affettivi e ansia/fobie. Questi domini permettono di indagare un complessivo di venticinque sintomi comportamentali diversi (Reisberg et al., 1987), valutandoli sulla base della severità attraverso una scala Likert di quattro punti, da meno severo a più severo (Monteiro et al., 1999).

Molto utilizzato in clinica è anche il Neuropsychiatric Inventory (NPI) sviluppato da Cummings (1994), che consiste in una intervista semi-strutturata - da proporre al soggetto che ha la presa in carico del paziente affetto da demenza - che sonda la presenza e la caratterizzazione di dodici sintomi neuropsichiatrici, quali deliri, allucinazioni, agitazione, depressione, ansia, apatia, irritabilità, euforia, alterazioni circadiane, disinibizione sociale e comportamenti motori aberranti. Esso risulta molto sensibile, e valuta anche sintomi che in test precedenti non erano definiti in modo specifico, come l'apatia e l'irritabilità (Cummings, 1997).

L'importanza di sottoporre la scala di valutazione della sintomatologia a chi si prende cura del paziente non è solo relativa alla problematica secondo la quale quest'ultimo, affetto da demenza, non ha spesso la consapevolezza dei suoi disturbi e dei suoi cambiamenti in quanto non propriamente in uno stato di lucidità mentale (Cummings et al., 1994), ma anche per valutare il carico di stress che grava sulle spalle dei caregiver.

I sintomi neuropsichiatrici vanno ad aggravare significativamente il quadro clinico del paziente, portando a complicazioni nella gestione della vita di tutti i giorni, e negli aspetti psicologici, fisici ed economici dell'ambiente familiare (Garre-Olmo et al., 2002).

2.1.2 Correlati neurali e fisiopatologici dei sintomi psichiatrici nella malattia di Alzheimer

L'agitazione ha una frequenza molto variabile, è stata osservata in diversi studi e va dal 12 al 70% dei casi presi in esame (Chemerinski et al., 1998). Viene definito un sintomo secondario all'apatia, in quanto spesso si manifesta dopo o in concomitanza di essa, ed è caratterizzata da comportamenti di aggressività, irritabilità, irrequietezza e dalla presenza di manierismi motori (Howard et al., 2001). I sintomi dell'agitazione possono essere classificati in diversi sottotipi, a seconda che ci sia aggressività verbale e fisica, o meno (Cohen-Mansfield, 2003). Anche in modelli clinici di valutazione è stato riscontrato come le dimensioni dell'agitazione siano l'aggressività verbale e fisica, con in aggiunta anche la possibile manifestazione di sintomi psicotici (Banno et al., 2014).

Sono stati in seguito definiti i criteri cardine per inquadrare l'agitazione, che viene vista come una sindrome vera e propria: essa deve presentare un distress emotivo, rappresentato da cambi repentini d'umore e irritabilità, che sono persistenti e durano almeno due settimane. Le manifestazioni comportamentali chiave sono l'intensa attività motoria, l'aggressività verbale e/o fisica, anche se per chiarezza le sindromi di agitazione possono presentarsi senza aggressività, così come gli atteggiamenti aggressivi possono presentarsi senza agitazione (Cummings et al., 2015).

L'agitazione è stata inizialmente osservata come la conseguenza di una disfunzione delle corteccie temporali e prefrontali (Sultzer et al., 1995): più nello specifico è stato possibile osservare una correlazione tra l'agitazione e un ipometabolismo di zone come la corteccia prefrontale dorsolaterale e la regione temporale polare, nonché alcune zone del parietale destro (Hirono et al., 2000). Studi anatomici post-mortem hanno inoltre rilevato come ci sia un accumulo di grovigli neurofibrillari in regioni della corteccia come l'orbitofrontale e il cingolo anteriore (Tekin et al., 2001).

Studi di neuroimmagine, in particolare di voxel-based morphometry hanno evidenziato come sintomi di agitazione siano legati a perdita di volume nella corteccia prefrontale, nel cingolo anteriore e posteriore, nell'amigdala, nell'ippocampo e nell'insula (Rosenberg et al., 2015).

L'insula riveste un ruolo chiave nella manifestazione dell'agitazione: secondo i criteri sopracitati redatti da Cummings e collaboratori (2015), non si può parlare di agitazione in senso clinico se le manifestazioni comportamentali non sono accompagnate da elevato livello di distress percepito dal soggetto: questo in chiave fisiologica può essere spiegato attraverso il funzionamento insulare e la sua ipotetica compromissione. È risaputo come l'insula sia una delle regioni implicate nel controllo di molteplici aspetti enterocettivi, modulando sensazioni come il dolore e il malessere, permettendone l'elaborazione e una risposta adeguata a livello organico e comportamentale (Damasio, 1996). Una disfunzione di quest'area può portare ad un'incapacità di riconoscere le situazioni di malessere corporeo, rispondendo in modo generalizzato con comportamenti di agitazione e irrequietezza (Bruen et al., 2008).

Un aspetto interessante da tener presente a questo proposito è anche quello relativo alle alterazioni della connettività funzionale, molto coinvolta sia negli aspetti cognitivi, sia negli aspetti neuropsichiatrici come evidenziato da recenti evidenze di resting-state fMRI: Balthazar e collaboratori, guardando alle sindromi neuropsichiatriche, ha evidenziato come esse possano essere la conseguenza di un'anomalia nella connettività delle reti neurali: nel caso della sindrome dell'agitazione, c'è un'alterazione delle connessioni nella rete di salienza, come il cingolo anteriore e l'insula destra (2014). La rete di salienza è una rete formata dalla corteccia del cingolo anteriore, l'insula frontale, l'amigdala e lo striato: ed è coinvolta nell'elaborazione attentiva degli stimoli rilevanti per l'organismo con una connotazione emotiva (Seeley et al., 2007). Da un punto di vista integrato, le disfunzioni a livello comunicativo tra le varie aree possono portare alla percezione anomala di stimoli, reagendo con sintomi di agitazione e irritabilità (Zhou et al., 2010).

Un ulteriore sintomo molto frequente nella malattia di Alzheimer è l'apatia. La sua frequenza sembra essere di circa il 70% nelle popolazioni cliniche (Kaufer et al., 1998), e nella malattia di Alzheimer risulta essere il sintomo più persistente (van der Linde et al., 2016).

La sua prima definizione è stata descritta da Marin nel 1990, in seguito revisionata da Starkstein nel 2001: si parlava generalmente di una sindrome caratterizzata da una mancanza di motivazione che non è attribuibile ad altri disturbi dell'intelletto o dell'affettività, e che si manifesta con mancanza di produttività, di sforzo, di iniziativa e di perseveranza, assenza di interesse affettivo verso i propri cari, con conseguenti situazioni sociali ridotte al minimo. Attualmente, può essere definita come un disturbo a carico della motivazione con perdita

della spinta volitiva, dei comportamenti diretti ad uno scopo e delle attività cognitive ed emotive (Robert et al., 2009).

In relazione ai sintomi di tipo apatico è stata rilevata ipoperfusione cerebrale tramite SPECT a livello di zone come corteccia prefrontale, temporale anteriore, temporo-parietale e cingolo (Benoit et al., 1999).

Ciò viene confermato anche con studi sul metabolismo cerebrale tramite PET, che evidenziano un ipometabolismo soprattutto del cingolo anteriore e dell'orbitofrontale (Marshall et al., 2007).

L'apatia in studi di neuroimmagine è correlata generalmente ad una maggiore iperintensità della sostanza bianca, danneggiata dalla degenerazione mielinica, a livello dei lobi frontali (Starkstein et al., 2009): si origina quindi una disconnessione tra regioni, corticali e sottocorticali, portando ad una mancata integrazione delle informazioni. Evidenza anche riconducibile ad un volume minore di sostanza grigia a carico della corteccia del cingolo anteriore bilaterale e di zone della corteccia frontale mesiale di sinistra, come l'area motoria supplementare e la pars triangularis (Apostolova et al. 2007, Tunnard et al., 2011).

L'apatia in ottica fisiopatologica viene associata ad elevata densità di grovigli neurofibrillari, specialmente a livello della corteccia del cingolo anteriore (Tekin et al., 2001).

Questo è in linea con il modello formulato da Guimaraes e collaboratori nel 2008, che spiega come la compromissione strutturale e funzionale di zone come il cingolo anteriore e l'orbitofrontale possa portare ad una perdita della presa di decisione e di iniziativa, a causa di fenomeni di disconnessione. Evidenze a supporto di questo riportano coinvolgimenti anche di zone sottocorticali, come caudato e putamen, che proiettano alle zone prefrontali, e che vanno incontro ad atrofia (Brien et al., 2008).

Molto frequente nelle manifestazioni neuropsichiatriche è anche la depressione, con un'incidenza che varia dal 30 al 50% a seconda delle popolazioni prese in esame (Lee et al., 2003).

Nonostante esistano già dei criteri per la depressione maggiore, nuovi criteri sono stati adattati al tipo di depressione legata alla malattia di Alzheimer, determinando come la depressione legata a patologia dementigena sia una condizione della durata di almeno 2 settimane in cui il paziente si ritrova ad esperire un umore fesso, una diminuzione dell'affettività e del piacere, ed altre condizioni significativamente invalidanti come ritmo sonno-veglia alterato, mancanza di appetito, ideazione suicidaria, isolamento sociale e mancanza di energia (Olin et al., 2002).

I sintomi depressivi nella demenza sono facilmente scambiabili per apatia, come descritto da Marin e collaboratori (1993). In generale i pazienti dementi hanno difficoltà a esprimere vissuti di tristezza e di malessere con la presenza, nei quadri clinici, di sintomi anedonici, ansiosi e di tipo panico: questo comporta una difficoltà di inquadramento sulla vera natura dei sintomi (Cerejeira et al, 2012). Entrambi i sintomi sembrano essere connessi ad un peggior quadro clinico delle funzioni esecutive (Nakaaki et al. 2008). Tuttavia, la differenza nella manifestazione è che la depressione si associa ad un vissuto di disforia, mentre l'apatia ne risulta priva (Marin, 1997).

È stato osservato in studi di popolazione come i sintomi depressivi si possano manifestare indipendentemente dalla quantità di tessuto cerebrale rimanente; quindi, non sono direttamente connessi ad atrofia (Capogna et al., 2019). Tuttavia, sono state trovate evidenze su come la depressione sia uno dei sintomi che porta ad un declino cognitivo peggiore, con una diminuzione di sostanza grigia a livello del giro temporale inferiore di sinistra (Son et al., 2013). In studi relativi a metabolismo cerebrale con pazienti AD depressi è stato trovato ipometabolismo a livello del temporale sinistro e delle regioni parietali (Starkstein et al., 1995).

Uno studio di Pozzi e collaboratori (1993) svolto tramite EEG ha evidenziato come ci sia in pazienti AD con depressione un aumento di onde theta nelle regioni posteriori, che sono un'attività aberrante rispetto alla normale attività neurale osservata in soggetti senza depressione.

Importante sintomo in associazione alla depressione è quello dell'ansia, anch'esso correlato a variazioni nel metabolismo cerebrale: un fenotipo ansioso severo è correlato a minor metabolismo in corteccia temporale anteriore infero mediale, quali giro paraippocampale e corteccia entorinale (Hashimoto et al., 2006).

Una categoria di sintomi meno frequenti nella malattia di Alzheimer sono i sintomi psicotici, che hanno un'incidenza negli studi di popolazione talvolta del 25% (Ballard et al., 1999), ma che possono arrivare, specie in fasi di malattia molto avanzata, fino al 73% (Wragg & Jeste, 1989).

I sintomi psicotici sono associati ad un grado più severo di declino cognitivo, non esponendo ad un elevato rischio di mortalità, dato speculare ai sintomi depressivi, che invece risultano essere associati ad un maggior rischio di mortalità ma non necessariamente ad un peggioramento delle funzioni cognitive (Wilson et al., 2002). Sono spesso presenti in associazione con l'agitazione (Rosemberg et al., 2015), e questo può essere spiegato da diverse evidenze che le identificano come due sintomatologie scaturite entrambe dall'accumulo di tau fosforilata (Forstl et al., 1994; Farber et al., 2000), e perché sono stati entrambi associati ad un decremento

di noradrenalina a causa di disfunzioni a carico del locus coeruleus e delle zone neocorticali (Zubenko et al., 1991). Nonostante ciò, la noradrenalina in altri studi risulta abbastanza preservata in pazienti con malattia di Alzheimer con psicosi, con una compromissione più eclatante dell'apporto serotoninergico al cervello (Ismail et al., 2011). Ulteriori studi hanno riscontrato nella manifestazione della psicosi il ruolo di altri neurotrasmettitori, come l'acetilcolina e la dopamina (Tsang et al., 2008; Casanova et al., 2011)

La patologia implicata risale anche in questo caso a grovigli neurofibrillari in zone come il frontale mediale (Zubenko et al., 1991). Non è chiaro, tuttavia, se i pazienti con psicosi presentino una densità di grovigli neurofibrillari maggiore, risultato che è stato ritrovato da alcuni studi (Farber et al., 2000; Murray, 2014; Koppel, 2014), ma smentito da altri (Sweet et al., 2000).

Tuttavia, la psicosi è stata inquadrata anche da studi precedenti come una sindrome causata da amiloidosi a livello del presubicolo (Zubenko et al., 1991), e generalmente come una patologia legata alla beta-amiloide delle cortecce frontali (Mukaetova-Ladinska, 1995).

I criteri per la psicosi nella demenza di Alzheimer sono stati definiti a parte rispetto alle definizioni di psicosi già esistenti, in quanto si parla di una sindrome che si esprime in modo diverso rispetto a pazienti psichiatrici con diagnosi di schizofrenia: viene infatti definita come la presenza di deliri e/o allucinazioni che devono associarsi necessariamente ad un declino cognitivo che rispetta i criteri diagnostici per malattia di Alzheimer. I sintomi devono presentarsi con il disturbo cognitivo già in corso, e non devono essere riconducibili ad altre condizioni come disturbi dello spettro schizofrenico, delirium o condizioni mediche di altra natura (Jeste & Finkel, 2000). La definizione porta con sé anche un'evidenza sperimentale recente, indagante il rischio poligenetico: Manca e collaboratori hanno evidenziato un legame con la psicosi in età avanzata e aspetti poligenici specifici legati ad Alzheimer, non attribuibili al rischio poligenetico per la schizofrenia, facendo emergere la possibilità di due eziologie decisamente diverse tra il fenotipo dementigeno e quello schizofrenico (2021).

Infatti, il rischio di presentare sintomi psicotici in età avanzata sembra essere più correlato, in alcuni studi, con l'allele epsilon4 dell'APOE, il rischio genetico preponderante per AD sporadico (Qian et al., 2018, D'Onofrio et al., 2011).

Le allucinazioni sono una sintomatologia molto più frequente in altre demenze, come ad esempio la malattia a corpi di Lewy, che vede nelle allucinazioni una delle prime manifestazioni patologiche dovute ad accumuli

aberranti di proteine nelle zone posteriori della corteccia; tuttavia, come è stato precedentemente accennato possono essere presenti anche in AD nelle sue fasi più avanzate (Masters et al., 2015).

Studi di neuroimmagine eseguiti tramite morfometria hanno identificato in pazienti con malattia di Alzheimer che presentavano allucinazioni un assottigliamento di zone come il giro sovramarginale, e minor volume dell'insula destra, del temporale superiore e del prefrontale (Donovan et al., 2014), cui si associa anche un ipometabolismo. Le allucinazioni sembrano principalmente associate in ambito patologico-molecolare ad accumuli di tau fosforilata nelle aree corticali (Murray et al., 2014).

I deliri, invece, sono molto più frequenti nella malattia di Alzheimer, e differiscono dai deliri di un esordio psicotico: sono costruite in modo meno complesso, e di solito girano tutte intorno alle stesse tematiche, come gelosia, tradimento, e mispercezioni (Jeste et al., 2006).

I deliri possono provocare uno stato di stress e di agitazione nei soggetti, ma possono anche non crear in loro nessun disturbo, in quanto non sempre ne hanno consapevolezza: tuttavia, risultano un sintomo molto debilitante specialmente per le persone che se ne prendono cura, e i familiari che vivono con loro (Cohen-Mansfield et al., 2016). Uno scarso insight è correlato ad un più alto rischio di andare incontro a deliri più veritieri nel corso della malattia (Lyketsos et al., 2011), e questi ultimi sono associati ad una più severa compromissione funzionale del paziente con demenza (Fischer et al., 2012).

Diversi studi di neuroimmagini sono andati ad indagare i correlati dei deliri nel contesto di malattia di Alzheimer: a livello di perfusione cerebrale, è stata rilevata una diminuzione bilaterale significativa nei lobi temporali inferiori e superiori (Starkstein et al., 1994), nonostante un dato interessante di Ponton e collaboratori (1995) abbia identificato, nel primo anno dalla manifestazione dei deliri un aumento di perfusione nell'emisfero destro, in zone come il giro temporale inferiore e superiore, il temporoparietale, l'area di Broca, diverse regioni prefrontali e la corteccia visiva primaria, avanzando l'ipotesi che questo aumento potesse essere un meccanismo compensatorio, in quanto dopo il primo anno dalla manifestazione dei deliri la perfusione cerebrale a livello del temporale andava scemando significativamente. Rilevante è anche l'associazione tra deliri e disfunzioni delle aree paralimbiche della corteccia frontotemporale (Sultzer et al., 1996), così come pattern di ipoperfusione a carico di regioni limbiche e frontali destre (Staff et al., 1999).

Studi più recenti hanno evidenziato il coinvolgimento di zone limbiche come l'insula anteriore destra (Matsuoka et al., 2010), e uno studio di PET ha evidenziato una correlazione tra sintomatologia delirante e ipometabolismo nel frontale destro (Sultzer et al., 2003).

In termini di variazione volumetrica, i deliri sono risultati associati ad una minor densità di sostanza grigia nel giro frontale inferiore destro, nel lobulo parietale inferiore destro insieme a piccole zone del giro frontale inferiore e mediale sinistri e al claustrum sinistro (Bruen et al., 2008). La severità dei deliri inoltre risulta associata negativamente al volume di zone come giro frontale mediale e ippocampo di destra (Serra et al., 2010).

2.2 Mild Behavioural Impairment

2.2.1 La nascita di un nuovo costrutto

Le compromissioni non-cognitive riguardanti modificazioni di personalità, alterazioni di pensiero e disordini dell'affettività, possono presentarsi anche molto precocemente, nella fase prodromica, diventando di conseguenza i primi campanelli di allarme per il manifestarsi della malattia.

I domini sintomatologici in cui si esplora sono gli stessi di quelli già descritti precedentemente, ovvero quello emotivo, motorio e psicotico; ciò che differisce è la tempistica di manifestazione.

Diversi studi di popolazione hanno constatato, prima di tutto, come la presenza di sintomi neuropsichiatrici in adulti sani possa predire un futuro declino cognitivo o demenza più rapida rispetto a soggetti senza queste tipologie di sintomi. In pazienti MCI, su vaste popolazioni prese in esame, l'incidenza di sintomi neuropsichiatrici risultava essere talvolta il 60% (Feldman et al., 2004), talvolta il 50% (Lyketsos et al., 2002; Geda et al., 2008). In tale contesto questi sintomi rappresentavano un maggior fattore di rischio per evoluzione a demenza, con sintomi di neurodegenerazione molto più gravi: in funzione dei diversi tipi di MCI, è stato possibile osservare inoltre come ci sia una maggior incidenza di sintomi come apatia, agitazione e irritabilità in tipologie amnestiche di MCI, mentre altri sintomi come la disinibizione, la psicosi e la depressione sono più frequenti in tipologie di MCI non amnestico, ipotizzando come alcuni sintomi siano più caratteristici e precedano una demenza di tipo Alzheimer, mentre altri siano più affini ad altre manifestazioni dementigene (Geda et al., 2009). In particolare, i sintomi di tipo apatico, insieme ad un MCI di tipo amnestico, aumentano

significativamente il rischio di sviluppare malattia di Alzheimer di sette volte rispetto a popolazioni di controllo (Palmer et al., 2010).

Le numerose rilevazioni fatte in questo ambito hanno portato i ricercatori ad orientarsi verso i sintomi neuropsichiatrici in modo diverso, non come ad un fattore atipico legato al Mild Cognitive Impairment, ma come un fenomeno che andava ridimensionato e isolato dal declino cognitivo, per poter comprenderne le interazioni con quest'ultimo.

Negli ultimi anni è stato quindi sviluppato un costrutto nuovo, che identifica i sintomi neuropsichiatrici come un'entità e un fattore di rischio a sé, denominato Mild Behavioural Impairment.

Una prima proposta per questa condizione risale al 2003, da Tarangano e collaboratori: si definisce MBI una condizione di disturbo comportamentale che non rispecchia i criteri diagnostici comuni per demenza, psicosi o altri disturbi psichiatrici maggiori.

I suoi criteri sono altrimenti caratterizzati da:

- presenza di un cambiamento nel comportamento del paziente.
- il cambiamento deve verificarsi in età avanzata (sopra i 60 anni) e deve essere persistente (durata maggiore di 6 mesi).
- non devono essere presenti lamentele di perdita cognitiva
- il funzionamento sociale e occupazionale deve essere preservato
- preservata capacità di gestirsi nelle attività quotidiane
- assenza di demenza.

Non si può parlare di MBI nel caso in cui un paziente presenti un disturbo neurologico o psichiatrico antecedente, oppure un esordio acuto o un abuso di sostanze concorrente. La diagnosi differenziale si fa anche con MCI, sia di tipo amnestico che non amnestico.

La presenza precoce di sintomi neuropsichiatrici non è una condizione necessaria per considerare una possibile diagnosi di malattia di Alzheimer, in quanto tali sintomi sono più comunemente criterio fondamentale per orientarsi verso altre tipologie dementigene, come ad esempio la demenza frontotemporale (Peters et al., 2006).

Lo studio originale di MBI seguì la popolazione presa in esame per tre anni: il 36% aveva sviluppato la demenza frontotemporale, mentre il 18% la malattia di Alzheimer, 18% demenza vascolare, con percentuali simili di altre tipologie di demenza (Tarangano et al., 2003): i ricercatori inizialmente si erano focalizzati molto

di più sull'evoluzione dei sintomi neuropsichiatrici in demenza frontotemporale, ma come per il costrutto di Mild Cognitive Impairment, il Mild Behavioural Impairment venne poi generalizzato a tutte le tipologie di demenza, visti anche i risultati riportati.

In seguito, questi criteri sono stati ulteriormente arricchiti, e perfezionati, per renderli più precisi.

Ismail e collaboratori (2016) ampliarono i criteri di MBI nel seguente modo:

- 1) Cambio di personalità o comportamento osservato nel paziente che inizia tardi nel corso della vita (intorno ai 50 anni) e persiste per almeno 6 mesi in modo continuativo. La personalità usuale e conosciuta del soggetto deve essere evidenziata dalla compromissione di almeno una dei seguenti domini:
 - a. Ridotta motivazione (i.e. apatia, mancanza di spontaneità, indifferenza).
 - b. Disregolazione affettiva (i.e. ansia, disforia, labilità, euforia, irritabilità).
 - c. Comportamenti inappropriati nel contesto sociale (i.e. mancanza di empatia, di insight, di tatto, rigidità ed esagerazione dei tratti di personalità precedenti).
 - d. Percezione anormale o a livello del contenuto di pensiero (i.e. deliri, allucinazioni).
- 2) I comportamenti sono di sufficiente severità da produrre una compromissione in almeno una delle seguenti aree:
 - a. Relazioni interpersonali.
 - b. Altri aspetti del funzionamento sociale.
 - c. Capacità prestazionale sul luogo di lavoro.
 - d. Il paziente mantiene generalmente la propria indipendenza nelle funzioni della vita quotidiana, con assistenza e aiuti minimi da parte di terzi.
- 3) Anche se possono essere presenti condizioni di comorbidità, i cambiamenti di comportamento e di personalità non possono essere attribuibili ad un altro disturbo psichiatrico in corso (ad es. disturbo da ansia generalizzata, depressione maggiore, disturbi maniacali o psicotici), così come anche cause mediche traumatiche e di altro genere, o ad effetti fisiologici di una cura medico-farmacologica.
- 4) Il paziente non deve presentare i criteri per una sindrome dementigena (ad es. malattia di Alzheimer, demenza frontotemporale, demenza a corpi di Lewy, demenza vascolare o altre tipologie di demenza). MCI può essere anche diagnosticato in associazione con MBI.

La condizione di MBI può venir diagnosticata in unione alla somministrazione di test di valutazione.

Il test più utilizzato nella fase prodromica di demenza è l'MBI-C, di Ismail e collaboratori, composto da un'intervista con domande dicotomiche (si/no) riguardante la presenza di sintomi appartenenti ai 5 domini definiti nei criteri di MBI: decremento motivazionale, disregolazione emotiva, discontrollo degli impulsi, comportamenti sociali inappropriati e contenuti percettivi o di pensiero anomali. Per ogni sintomo, il cui totale ammonta a 34, si quantifica la severità attraverso una scala con punteggi da 1 a 3, rispettivamente "lieve", "moderato", "severo" (Ismail et al., 2017). L'importanza di questo test è soprattutto in senso preventivo, per poter agire sulla sindrome neuropsichiatrica e attenuare il danno scaturito dalla stessa; inoltre, un possibile trattamento di questi sintomi potrebbe rappresentare un'ottima strategia per controllare l'accelerazione del declino cognitivo.

2.2.2 MBI come fattore di rischio

L'importanza del monitoraggio dei sintomi neuropsichiatrici nelle fasi prodromiche ha permesso di porre un confine all'interno dei domini di ciascun sintomo.

Nelle fasi prodromiche, i sintomi più frequenti sono apatia, depressione, agitazione, disturbi del sonno, ansia ed euforia, così come contenuti anomali di pensiero: questi sintomi neuropsichiatrici sembrano rappresentare singolarmente un rischio di quasi pari entità dell'allele epsilon4 legato ad APOE per il declino cognitivo, e se associato a quest'ultimo un rischio ulteriore (Creese et al., 2021), tanto che in tutte le popolazioni, sia sane che con MCI, il rischio di peggiorare la situazione cognitiva aumenta, dal 18% al 45% (Pan et al., 2021). Un altro fattore genetico importante riscontrato è legato ai fattori neurotrofici (BDNF), proteine che svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo e nel mantenimento di nuove connessioni sinaptiche: queste sembrano correlate soprattutto alla manifestazione dell'aggressività in gruppi di MCI amnestico, nelle loro concentrazioni plasmatiche (Nagata et al., 2014).

Il coinvolgimento dei sintomi neuropsichiatrici nella demenza ha portato, in letteratura, a provare a spiegare il loro legame tramite diverse ipotesi teoriche: una delle prime era quella di tipo eziologico, riguardante i sintomi neuropsichiatrici come vero e proprio fattore di rischio, in quanto la loro manifestazione può sortire un effetto deleterio sul cervello tramite la via ipotalamo-ipofisaria, indebolendo ulteriormente l'organismo e portandolo a sviluppare una patologia dementigena; un'altra ipotesi è quella che vede i sintomi neuropsichiatrici come dei

marcatori di malattia, quindi una conseguenza di un precedente fattore di rischio per la demenza che porta sia al declino cognitivo sia alla sindrome psichiatrica; un'ulteriore proposta guarda ai sintomi neuropsichiatrici in un'ottica sinergica, lavorando in concerto con altri fattori di rischio, come ad esempio l'epsilon4 del gene APOE, per aumentare significativamente il rischio di incidenza della malattia dementigena, un'ultima teorizzazione implica invece un vissuto più soggettivo della sintomatologia precoce, che contestualizza la percezione di aver perso capacità cognitive con una risposta reattiva orientata alla depressione (Geda et al., 2013).

L'apatia se presente nella fase prodromica aumenta significativamente il rischio di sviluppare una demenza di tipo Alzheimer (You et al., 2015), così come la depressione è associata ad un maggior rischio di sviluppare malattia di Alzheimer sia nelle fasi già prodromiche di malattia, sia in soggetti che ancora non lamentano declino cognitivo (Mourao et al., 2016). L'agitazione risulta uno dei sintomi che più frequentemente peggiora il quadro clinico portando ad una neurodegenerazione più severa (Okura et al., 2011).

Per quanto riguarda la psicosi, essa si manifesta in fase prodromica nel 10% circa della popolazione presa in esame (Weamer et al., 2016), essendo principalmente più frequente nelle fasi più avanzate di malattia di Alzheimer (Lyketsos et al., 2011).

Classificando i diversi sintomi in domini, una metanalisi di Yokoi e collaboratori ha identificato un rischio significativo di sviluppare demenza per sintomi come anormalità percettive e di pensiero, insieme ad altri domini con l'esclusione dell'umore euforico, mentre per domini di tipo affettivo i risultati sono abbastanza contrastanti nei vari studi, a causa anche della diversità dei protocolli utilizzati per ciascun studio di popolazione (2019). In un altro studio di metanalisi, i domini più prevalenti nel Mild Behavioural Impairment risultano essere la disregolazione affettiva e il discontrollo degli impulsi (Pan et al., 2021).

È possibile anche che la presenza di un deficit esecutivo e di teoria della mente, accompagnati da un'atrofia isolata in frontale, possa essere un rischio maggiore di sviluppare una demenza severa nell'arco di 4 anni: questo, tuttavia, è principalmente vero per demenze come la frontotemporale (Orso et al., 2020), mentre nella malattia di Alzheimer il pattern di atrofia risulta essere più affine al lobo temporale (Meeter et al., 2016).

Il costrutto di MBI nel complesso è risultato molto utile come metodo di screening per la rilevazione della malattia molto precocemente, in quanto la sua valutazione ha permesso di avere riscontri nei biomarcatori propri della demenza di Alzheimer: punteggi più alti al test MBI-C sono correlati ad un più alto riscontro di

beta-amiloide, riscontrata tramite PET, in frontale, cingolo posteriore, nucleo caudato e talamo sinistri, identificando una sovrapposizione nella topografia dell'amiloidosi propria della malattia specialmente nei primi stadi di Braak (Lussier et al., 2020), dati confermati anche con quantificazione plasmatica del liquido cerebrospinale che mostrano come una diminuzione dei livelli di Abeta 40/42 sia correlata alla presenza di MBI soprattutto nel dominio affettivo, ma non riguardante la mancanza di motivazione e di controllo degli impulsi (Miao et al., 2021). Per la precisione, bassi livelli di Abeta42 nel plasma risultano correlati a sintomi come agitazione, irritabilità, ansia (Ramakers et al., 2013), e depressione (Gonzales et al., 2018).

Un altro studio identifica, sempre tramite PET e tramite analisi del liquido cerebrospinale, una correlazione tra punteggi al MBI-C e grovigli neurofibrillari affini ai primi depositi corrispondenti agli stadi I e II di Braak, con una forte associazione tra compromissione della corteccia entorinale e sintomi neuropsichiatrici (Johansson et al., 2021). Una forte associazione in questo senso è stata trovata anche nello studio di Matsukova e collaboratori, che evidenzia una forte associazione tra l'atrofia di zone del medio temporale, come corteccia entorinale e ippocampo, e la severità del Mild Behavioural Impairment (2021): queste zone sembrano essere particolarmente correlate al dominio del discontrollo degli impulsi. Per questo particolare dominio sintomatologico è stato inoltre riscontrato come ci sia correlazione tra una minore integrità della sostanza bianca a carico del cingolo, del fornice, e dei fascicoli uncinato e fronto-occipitale: in particolare il fornice sembra essere particolarmente coinvolto nel discontrollo degli impulsi, così come le altre zone coinvolte, che sono connesse a zone coinvolte nella patologia di Alzheimer come ippocampo e orbitofrontale (Gill et al., 2021).

Un ulteriore dato, sempre relativo alle concentrazioni plasmatiche, è la quantità di una particolare proteina assonale chiamata NfL (Neurofilament Light), maggiormente espressa in assoni molto mielinizzati: se viene rilasciata nel liquido spinale, le sue elevate concentrazioni riflettono danno assonale, categorizzandolo a tutti gli effetti come un valido biomarcatore per la neurodegenerazione: tuttavia, non riflette solo danno cognitivo, ma sembra essere anche correlato con aspetti della neurodegenerazione che coinvolgono i sintomi neuropsichiatrici (Naude et al., 2020).

Un altro aspetto molto importante legato al Mild Behavioural Impairment è quello della connettività funzionale: individui con MBI presentano minor connettività funzionale tra la corteccia del cingolo posteriore e la corteccia prefrontale mediale, nonché tra la corteccia del cingolo anteriore e l'insula anteriore sinistra, che

sono modificazioni coinvolte nelle prime fasi di neurodegenerazione dell'Alzheimer (Ghahremani et al., 2023). In termini metabolici, i sintomi neuropsichiatrici sono legati ad una diminuzione dell'attività di zone del circuito limbico come il cingolo posteriore - che risulta particolarmente coinvolto anche nel Default Mode Network - , la corteccia prefrontale ventromediale e l'insula anteriore, sostenendo la presenza di sintomi come agitazione, irritabilità e disturbi del sonno (Ng et al., 2017).

Una disfunzione del Default Mode Network e della network di controllo fronto-parietale in fase di MBI sono correlati ad una conversione dei sintomi in malattia di Alzheimer (Kipps et al., 2007).

Il Default Mode Network è una delle reti integrate del nostro cervello che risulta particolarmente attiva in condizioni di veglia rilassata, quando il soggetto si trova a non dover rispettare nessuna aspettativa comportamentale richiesta dall'ambiente e non è coinvolto in nessun tipo di attività: le regioni che ne fanno parte sono il cingolo posteriore, il precuneo, la corteccia prefrontale ventromediale e la formazione ippocampale, ed è visionabile attraverso resting-state fMRI (Buckner et al., 2008).

La network fronto-parietale, invece, coinvolge la corteccia prefrontale dorsolaterale, la corteccia prefrontale anteriore, porzioni anteriori del lobulo parietale inferiore e laterali del solco intraparietale, ed ha un ruolo prettamente esecutivo, essendo coinvolta nel controllo cognitivo degli stimoli e nei processi di presa di decisioni (Vincent et al., 2008).

Disfunzioni del Default Mode Network e della network fronto-parietale, che lavorano in senso antagonista tra loro, sono ricollegabili nello specifico a sintomi di tipo apatico nelle fasi precliniche di malattia (Joo et al., 2017).

Evidenze di questo tipo sono state confermate anche da studi recenti che rilevano come zone della network fronto-parietale siano connesse a MBI, nello specifico diminuzioni di connettività funzionale tra il parietale posteriore sinistro e il giro frontale mediale destro, così come tra il polo frontale sinistro e il giro frontale superiore (Matsuoka et al., 2021). Queste evidenze, al netto del deficit esecutivo e attentivo che ne origina, possono essere la spiegazione del perché ci sia una manifestazione preponderante di sintomi quali, ad esempio, la disregolazione affettiva.

2.2.3 Fattori demografici dei sintomi neuropsichiatrici in MBI

Oltre al singolo fattore demografico legato all'età, che porta i sintomi neuropsichiatrici ad essere un fattore di rischio per un'evoluzione dementigena, ci sono anche fattori demografici come il sesso che possono predisporre in una certa misura alla manifestazione di alcuni sintomi rispetto ad altri.

In letteratura ci sono dati contrastanti sull'importanza del fattore demografico legato al sesso: diversi studi non hanno evidenziato una particolare predisposizione di un sesso o di un altro a manifestare particolari sintomi neuropsichiatrici in fase di Mild Behavioural Impairment (Savva et al., 2009; Di Iulio et al., 2010), mentre altri studi hanno evidenziato nelle popolazioni prese in esame dei fenotipi più frequenti in ciascun sesso: anche qui, però, i risultati dipendono dalla coorte presa in esame.

È stato riscontrato a più riprese come per il sesso maschile siano più frequenti sintomi come apatia, disinibizione, irritabilità (Geda et al., 2014), insieme al dominio relativo all'agitazione e al discontrollo degli impulsi (Geda et al., 2014; Gill et al., 2021). Il fenotipo di agitazione risulta essere per i maschi più sul versante fisico, e non verbale (Schreiner et al., 2001). Tuttavia, studi più datati che hanno evidenziato una spiccata aggressività verbale nelle donne, hanno rilevato anche che le donne presentino più frequentemente dei maschi anche sintomi di disinibizione e irritabilità (Ott et al., 1996).

Un ulteriore studio ha evidenziato una maggior predisposizione delle donne per sintomi come fobie, paranoia, idee deliranti e allucinazioni (Kitamura et al., 2012).

L'apatia sembra essere una sindrome più frequente nella popolazione maschile rispetto a quella femminile (Holtta et al., 2012), mentre altri sintomi affettivi come la depressione e l'ansia sembrano essere più frequenti nel sesso femminile (Geda et al., 2015; Lohveim et al., 2009; Karttunen et al., 2011), evidenze confermate anche da studi più recenti (Wolfova et al., 2022) che vedono le donne come più inclini a manifestare sintomi di disregolazione affettiva, mentre i maschi più orientati verso aspetti legati al discontrollo degli impulsi e alla perdita di motivazione. L'ipotesi di queste diverse predisposizioni può essere sociale, ormonale e genetica: per i maschi, la predisposizione a sintomi più "reattivi" e di discontrollo può essere dovuta a predisposizioni genetiche, a particolari livelli ormonali concernenti il testosterone, e a comportamenti sociali appresi nell'ambiente (Alexander et al., 2011). Per le donne, che sembrano maggiormente predisposte a sintomi più di tipo affettivo, sono state avanzate ipotesi sulla predisposizione che di base il sesso femminile ha per la depressione nell'arco della vita (Tsuno & Homma, 2009), anche se questa motivazione non trova ancora molta

chiarezza in letteratura. Andando a considerare come il sesso opera insieme alla manifestazione psichiatrica e l'evoluzione in declino cognitivo, i dati sono anche qui molto contrastanti: sempre nello studio di Wolfova e collaboratori (2022) la conversione dei sintomi neuropsichiatrici in declino cognitivo ha un effetto più forte nei maschi rispetto alle donne, anche se nelle donne c'è un particolare effetto legato al declino del ragionamento verbale, specifico per i sintomi neuropsichiatrici di tipo affettivo.

A questo proposito, i sintomi depressivi lievi, differenziati per genere, risultano essere particolarmente predittivi verso un'evoluzione a MCI di tipo amnestico, con un effetto più forte nella popolazione maschile rispetto a quella femminile, che invece ha un maggior effetto per i sintomi di tipo moderato (Sundermann et al., 2018): queste evidenze contrastanti riguardo alla depressione sono di importanza non solo biologica, ma anche sociale, in quanto è generalmente riconosciuto in letteratura come i maschi siano meno inclini ad esplicitare sintomi depressivi, tendendo a sottostimarli a causa di aspettative sociali (Cochran & Rabinowitz, 2000). Va tenuto in considerazione anche come queste diverse frequenze diventino non significative con il progredire della demenza: con un confronto tra demenza lieve e demenza moderata, i sintomi neuropsichiatrici nei vari generi tendono ad equilibrarsi, probabilmente a causa dello stato pervasivo di neurodegenerazione della malattia (Lee et al., 2017).

Il fattore demografico relativo sesso, quindi, risulta di fondamentale importanza per identificare e definire al meglio le diverse eziologie di ciascun dominio neuropsichiatrico: con questi presupposti, è ascrivibile anch'esso ad un fattore di rischio, che interagisce insieme alla sintomatologia precoce di tipo comportamentale.

2.2.4 Obiettivi della ricerca ed ipotesi

Sulla base della ricerca passata, l'obiettivo è andare indagare sul campione di riferimento il coinvolgimento dei disturbi neuropsichiatrici nella conversione a declino cognitivo. Dopo aver identificato la relazione tra le due dimensioni, si andranno a indagare le variazioni di punteggi ai test per verificare se la presenza di sintomi neuropsichiatrici porti ad un peggioramento delle performance, e ad una conseguente compromissione più severa, rispetto alla singola presenza del declino cognitivo. Lo stesso verrà eseguito per i dati volumetrici regionali, per il metabolismo e per i biomarcatori. Verrà considerata in fase di analisi anche l'influenza del sesso sulle misure coinvolte.

Capitolo 3 – Materiali e metodi della ricerca

3.1 Materiali

3.1.1 Partecipanti

I dati utilizzati sono stati selezionati dal database dell'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), un progetto di ricerca longitudinale iniziato nel 2004, sostenuto da numerosi centri di ricerca: esso è volto a sviluppare biomarcatori specifici di malattia per il riconoscimento precoce della malattia di Alzheimer, sia di tipo genetico che di tipo clinico, biochimico e di neuroimmagine (adni.loni.usc.edu).

Per questo studio sono stati selezionati un totale di 800 soggetti, di cui 400 con MCI, 200 con malattia di Alzheimer in stadio precoce e 200 controlli sani. I criteri di inclusione utilizzati per la costruzione della popolazione di indagine prendono in considerazione soggetti appartenenti ad un range di età che va dai 55 anni ai 90 anni (inclusi). Tutti i soggetti selezionati erano consapevoli e capaci di intendere e volere per poter aderire alle metodologie di indagine tramite consenso informato. Per ogni partecipante sono disponibili, inoltre, informazioni di tipo demografico, quali il sesso e il numero di anni di scolarità.

Ulteriori dati di interesse sono i criteri di inclusione e di categorizzazione delle fasi di declino cognitivo, quali MCI e demenza dovuta a malattia di Alzheimer di severità lieve: per quanto riguarda la definizione di MCI, i soggetti sono stati selezionati in base ad un punteggio al MMSE nella norma, una preoccupazione soggettiva per il declino cognitivo della memoria, e punteggi di memoria obiettivi corretti per gli anni di scolarità, con una mancata compromissione di altri declini cognitivi seguendo i criteri di Petersen et al 2001 e quelli di Albert et al 2011 per MCI dovuto ad AD con certezza intermedia; l'AD lieve viene verificato tramite punteggi di MMSE tra 20 e 26 (inclusi), con un Clinical Dementia Rating di 0.5/1.0, e i soggetti devono rientrare nei criteri NINCDS-ARDRA (McKhann et al., 2011) per la malattia di Alzheimer probabile.

Nell'indagine i partecipanti sono stati sottoposti inizialmente a test di screening, che vengono poi ripetuti a distanza di vari intervalli nel corso degli anni: vengono compresi i loro dati di risonanza, di imaging nucleare, le loro valutazioni neuropsichiatriche e cognitive, nonché le rilevazioni plasmatiche dei biomarcatori.

3.1.2 Dati clinici e cognitivi

Per quanto concerne il profilo neuropsichiatrico, la condizione dei soggetti viene valutata tramite il Neuropsychiatric Inventory Questionnaire. Per la valutazione cognitiva e neuropsicologica, vengono

somministrati test come il Mini Mental State Examination, il Logical Memory Test, il Clock test, l'Auditory Verbal Learning Test, il Category fluency animal test e il Trail Making Test A-B.

3.1.2.1 Neuropsychiatric Inventory Questionnaire

Il Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI) è un test molto usato per la valutazione del quadro neuropsichiatrico dei pazienti affetti da demenza (Cummings et al., 1994): si pone come obiettivo quello di facilitare il più possibile la valutazione della presenza di sindromi neuropsichiatriche nel soggetto affetto da demenza, sottoponendo il test ai caregiver, e a chi si occupa del paziente nella quotidianità. I sintomi esaminati sono dieci: sintomatologia delirante (es: *Il paziente ha mai manifestato la credenza di venir derubato?*), allucinazioni (es: *Il paziente parla con persone che non ci sono?*), agitazione o aggressività (es: *Il paziente risulta non cooperante, rigido di fronte all'aiuto altrui?*), disforia (es: *Il paziente sembra agire o comunicare in base ad un umore ridotto?*), ansia (es: *Il paziente manifesta preoccupazione di fronte ad eventi programmati?*), euforia (es: *Il paziente affronta argomenti che non fanno ridere con ilarità e risate?*), apatia (es: *Il paziente risulta meno spontaneo e meno motivato del solito?*), disinibizione (es: *Il paziente dice cose poco consone al contesto o parla di sesso in modo esagerato, in modo non usuale per lui?*), irritabilità (es: *Il paziente ha degli scatti d'ira?*) e comportamento motorio aberrante (es: *Il paziente vaga in giro per la casa in agitazione psicomotoria senza un proposito particolare?*).

Questi domini sono stati selezionati sulla base di un'ampia letteratura riguardante i sintomi più comuni che si possono osservare nelle diverse demenze (Burns et al., 1990).

La presenza di un particolare tipologia di sintomi deve venir valutata sulla base della sua severità, su una scala Likert da 1 (= lieve) a 3 (=severo), e della frequenza, rappresentata da una scala Likert da 1 (= occasionalmente, meno di una volta a settimana) a 4 (= molto frequentemente, una volta e più durante il giorno o continuamente). Si vanno ad approfondire solo i domini che sono presenti nella sintomatologia, mentre quelli assenti non vengono valutati.

Il punteggio totale viene calcolato moltiplicando la frequenza e la severità dei sintomi, e sommando i prodotti di ogni dominio insieme: esso rappresenta solo un'idea generale del livello di compromissione psichiatrica del paziente, mentre le sottoscale individualmente possono avere una rilevanza clinica, anche per gli aspetti relativi al trattamento (Cummings et al., 1994).

3.1.2.2 Mini Mental State Examination

Il Mini Mental State Examination (MMSE) è uno degli strumenti di screening più utilizzato per la valutazione neuropsicologica di soggetti con deficit cognitivi (Folstein, Folstein & McHugh, 1975), ed è specialmente utilizzato nel riconoscimento dei sintomi legati a demenza (Raskin et al., 2000).

È un test molto veloce e semplice da eseguire, che permette di valutare diversi domini cognitivi: memoria di lavoro, linguaggio e prassia (i.e. denominare un oggetto, ripetere, eseguire un'azione seguendo una consegna posta oralmente dall'esaminatore), orientamento (es: *In che anno siamo? In che città? In che stagione ci troviamo in questo momento?*), memoria e attenzione. I compiti che possono essere impiegati sono quindi la ripetizione seriale di parole, compiti costruttivi, denominazioni, così come richiamo ritardato o immediato di item (Jones & Gallo, 2000).

Il punteggio calcolabile dall'insieme di questi compiti cognitivi è un massimo di 30: la valutazione del punteggio deve prendere in considerazione sia l'età, che porta a punteggi più bassi man mano che si avanza, sia la scolarità, che porta a punteggi più alti quanto più sono numerosi gli anni di istruzione (Tombaugh and McIntyre, 1992).

Il cut-off che venne definito inizialmente, nei primi studi di popolazione, utilizzato ancora attualmente è un punteggio pari a 24, sotto al quale si può iniziare a parlare di compromissione cognitiva: è un ottimo test per differenziare tra gruppi di controllo e soggetti con severi problemi cognitivi (Filley, Davis et al., 1989). Diversa è però la sensibilità ai sintomi di demenza lievi (Galasko et al., 1990).

3.1.2.3 Logical Memory Test

Il Logical Memory è un test che fa parte di entrambe le versioni della Wechsler Memory Scale, ed è usato per la valutazione delle capacità di richiamo del soggetto, dopo la presentazione di storie in formato uditivo (Wechsler, 1997).

L'esaminatore legge ad alta voce due storie: dopo la presentazione di ciascuna storia si richiede il richiamo immediato di ciò che ha appena ascoltato, e poi si prosegue con la storia successiva.

In aggiunta, viene richiesto un richiamo ritardato dopo 30 minuti dall'ascolto della storia, per testare la capacità di ritenere le informazioni in memoria nel lungo termine.

Inoltre, viene introdotta la possibilità di rileggere la storia due volte, per sondare se la ripetizione possa andare ad aiutare i soggetti che si sentono sovraccaricati dalle troppe informazioni raccolte nella storia durante la prima presentazione, e ciò è stato dimostrato facilitare il richiamo dopo 30 minuti.

Il calcolo del punteggio è solitamente molto soggettivo e varia in base all'esaminatore. Tuttavia, esistono delle linee guida per andare a guardare gli aspetti di richiamo fondamentali: il totale degli item da rievocare sono 25 aspetti della storia: ogni item da rievocare ha le proprie caratteristiche, alcuni vengono definiti corretti soltanto se viene richiamato l'esatto modo in cui l'esaminatore l'ha posto, altri possono essere ritenuti corretti anche con sinonimi, o con l'associazione solo concettuale.

Le prestazioni a questo test si mantengono relativamente stabili in popolazioni fino ai 50 anni, in seguito il mantenimento in memoria inizia a decadere (Sinnott & Holm, 1999). In popolazioni cliniche, specialmente nelle popolazioni con malattia di Alzheimer, il test si è rivelato molto utile per monitorare la progressione della patologia (Wilson & Kaszniak, 1986) e vengono evidenziate particolari difficoltà nel richiamo ritardato delle informazioni (Howieson, Dame et al., 1997).

3.1.2.4 Clock Test

Il Clock Test (o *test dell'orologio*) è un test di tipo percettivo che richiede al soggetto di disegnare il quadrante di un orologio. È un test che permette di valutare le capacità visuoperceptive e visuocostruttive ed è molto usato nella pratica clinica, sia per valutare la gravità di lesioni parietali destre che portano a eminegligenza spaziale unilaterale (Battersby et al., 1956), sia per valutare la difficoltà del soggetto anziano nelle abilità quotidiane.

Il test viene ampiamente utilizzato nella *Parietal Lobe Battery*, e comprende due aspetti: il disegno dell'orologio in sé, che va costruito con i numeri correttamente inseriti al suo interno e le lancette che segnano le 11.10, e di cui si valuta principalmente la correttezza della forma circolare, l'orientamento dei numeri e la simmetria, con un punteggio che va da 0 a 3; il posizionamento delle lancette, che viene effettuato su quadranti di orologio che hanno come riferimento solo il numero 12 posto in alto, chiedendo al soggetto di posizionare le lancette in determinate disposizioni di orario, e valutando poi la posizione corretta delle lancette e la loro dimensione, con un punteggio che può arrivare ad un massimo di 12.

Il test dell'orologio comprende diverse funzioni oltre a quelle percettive, come la conoscenza numerica, la memoria di lavoro e le funzioni esecutive (Freedman, Leach et al., 1994), e sembra essere poco legato alla memoria (Cahn-Weiner et al., 1999).

È stato osservato come le prestazioni in questo test con l'avanzare dell'età tendono a diminuire (Cahn & Kaplan, 1997), anche se gli anni di scolarità sembrano avere un ruolo protettivo e deve essere presa in considerazione nella valutazione del test, in funzione di un campione di riferimento (Ainslie & Murden, 1993).

In letteratura i dati neuropsicologici relativi a pazienti con malattia di Alzheimer dimostrano che per questi ultimi ci sia una prestazione peggiore nel test a livello di accuratezza, rispetto a soggetti di controllo con la stessa età (Cahn-Wiener et al., 1999), e la sua sensibilità è adeguata a poter essere uno strumento di screening idoneo da sottoporre da solo o in associazione al Mini Mental State Examination (Shulman, 2000).

3.1.2.5 Auditory Verbal Learning Test

L'Auditory Verbal Learning Test (AVLT) è un test che si occupa di valutare, attraverso l'ascolto e l'apprendimento di parole, alcuni processi di memoria, nello svolgersi di diverse prove: inizialmente, si sottopone il soggetto ad una lista di 15 parole, letta dall'esaminatore ad alta voce. Al termine della lettura, l'esaminatore chiede al soggetto di rievocare immediatamente quante più parole possibili della lista che ha appena ascoltato. In questa prima fase, si valuta il recupero immediato di parole sotto condizione di sovraccarico cognitivo.

Una volta che il soggetto ha rievocato più parole possibili, lo sperimentatore legge nuovamente la lista di parole e chiede al soggetto di rievocare ancora quante più parole possibili, incluse quelle ricordate nelle precedenti prove, e questo si ripete fino ad avere un complessivo di cinque prove, con la stessa lista.

All'interno del test, vengono effettuati anche compiti di richiamo ritardato, e di interferenza, presentando liste di parole diverse: la lista di parole B, ad esempio, viene definita *di interferenza* perché viene presentata e richiamata come la lista precedente, e subito dopo viene richiesto di richiamare le parole della lista A, per valutare fin dove si è esteso l'apprendimento e se ci sia capacità di richiamo ritardato.

I punteggi relativi alle due liste si basano sul numero di parole richiamate correttamente. Si considera all'interno della valutazione anche la qualità della ripetizione, ovvero se delle parole vengono ripetute più volte, se il paziente si corregge da solo o se il paziente si domanda se ha ripetuto correttamente o meno. Le

parole che non sono nelle liste vengono definiti errori, così come anche l'intrusione di parole di liste diverse nel momento del richiamo.

Se il soggetto ha commesso molti errori nelle prime due liste, c'è una lista aggiuntiva, la lista C, che può essere somministrata: alcuni studi la ritengono più semplice delle precedenti liste (Fuller et al., 1997), altri studi non la definiscono in questo modo se non per il fatto che contiene parole completamente diverse dalle altre, ma senza particolari effetti (Delaney, Prevey et al., 1992).

I dati normativi mostrano come la curva di apprendimento, dal primo trial proseguendo verso il quinto, descrive un complessivo di fino a tredici parole ricordate. In seguito alla lista di interferenza, viene dimostrato come circa 1.5 parole vengono perse nel corso degli ultimi trial.

In contesti non normativi, invece, attraverso evidenze neuropsicologiche è stato evidenziato come, nel caso di pazienti all'inizio di malattia di Alzheimer, progressivamente nel corso dei trial siano capaci di ricordare al massimo la metà delle parole di quelle che il campione normativo riesce a detenere in memoria (Bigler, Rosa et al., 1989), avendo particolari difficoltà in contesti di richiamo ritardato con fenomeni distraenti (Woodard, Dunlosky and Salthouse, 1999).

L'apprendimento di liste di parole è un compito molto utile a valutare la memoria e diversi autori sostengono come la performance a questo test sia collegata a funzioni combinate tra attenzione, motivazione, percezione uditiva, comprensione verbale, richiamo immediato e magazzino mnemonico a breve termine, nonché abilità di apprendimento progressivo (Powell et al., 1991).

Queste sono tutte funzioni che possono andare incontro a deterioramento nel corso degli anni; infatti, le prestazioni relative al compito risultano diminuire moderatamente dopo i 60 anni (Vakil & Blachstein, 1997): nello specifico, rispetto a partecipanti giovani, soggetti anziani sembrano dimenticare un numero di parole più alto nelle condizioni di richiamo ritardato, suggerendo che i soggetti in età avanzata facciano affidamento più ai processi di memoria a breve termine (Carlesimo et al., 1997).

3.1.2.6 Category Fluency Animal Test

Il Category Fluency Animal Test è un test di fluenza semantica che consiste nel chiedere al soggetto di nominare quanti più elementi di una categoria, in questo caso categoria *animali*, valutando quante parole il soggetto produce: in campioni di anziani senza neurodegenerazione i punteggi della fluenza per categorie

possono andare anche fino a 18 parole prodotte (Mitrushina, Boone & D'Elia, 1999). È un test molto semplice, molto conosciuto nell'ambito clinico per essere particolarmente sensibile ai primi stadi di malattia di Alzheimer, specialmente quando si prende come obiettivo la qualità delle parole prodotte dal paziente (Farma, Sullivan, Shear et al., 1998).

3.1.2.7 Trail Making Test A & B

Il Trail Making Test è un test sviluppato e impiegato per la valutazione delle funzioni visuomotorie, dell'attenzione divisa e della flessibilità cognitiva. È suddiviso in due parti:

la sezione A, in cui il soggetto ha davanti a sé un foglio in cui ci sono dei cerchi numerati, che deve connettere consecutivamente; la sezione B, in cui i cerchi numerati si alternano a cerchi all'interno dei quali sono presenti delle lettere, e il soggetto deve utilizzare le regole di ordine numerico e di ordine alfabetico in modo alternato. Al soggetto viene chiesto di collegare i punti *“il più rapidamente possibile e senza alzare la matita dal foglio”*.

Il Trail Making Test presenta una componente motoria concernente l'agilità e la velocità di esecuzione (Shum, McFarland & Bain, 1990), che riguarda sia la sezione A che la sezione B: tuttavia, un punteggio scarso nell'esecuzione del compito B è correlato ad una minor flessibilità cognitiva (Korrtte et al., 2002). Entrambe le sezioni A e B del test risultano molto sensibili al declino cognitivo della demenza (Greenlief et al., 1985): permettono di differenziare tra dementi e controlli anche solo guardando alla prestazione ottenuta nella sezione A, e permettono di rilevare il deterioramento progressivo anche in fasi molto precoci di malattia (Storandt, Botwinick et al., 1984). Punteggi molto bassi nella sezione B inoltre sono riconducibili a difficoltà nella gestione dei doppi compiti nella vita quotidiana, come è risaputo che soggetti anziani con deterioramento cognitivo molto spesso hanno difficoltà in compiti di attenzione divisa (Bell-McGinty et al., 2002).

Il test nel contesto di valutazione neuropsicologica fa parte di due batterie differenti: lo ritroviamo originariamente nell'Army Individual Test Battery (1944), in quanto proprio nell'ambito militare il test ha avuto origine, e con alcune modifiche alla sezione B nel Repeatable Cognitive-Perceptual-Motor Battery (Lewis & Rennick, 1979).

Le procedure relative al calcolo del punteggio sono state revisionate e cambiate nel corso degli anni: la versione originale richiedeva all'esaminatore di rimuovere il foglio al soggetto dopo tre errori, e valutare ogni prova su una scala da uno a dieci, in base a quanto tempo il soggetto impiegava a completarla. Basandosi sempre sul

quantificare il tempo, ovvero la velocità di esecuzione. e gli errori, sono state diverse le modifiche effettuate nella valutazione della performance, ma quella più utilizzata attualmente è la modifica proposta da Reitan (1958), che prevede che ad ogni errore fatto dal soggetto, l'esaminatore deve mettere in evidenza l'errore e permettere al soggetto di terminare la prova, quantificando soltanto il tempo complessivo di esecuzione. Una scelta di questo tipo nella valutazione della performance va però contestualizzata alla conseguente perdita di affidabilità, andando incontro ad una mancanza di controllo in aspetti come il tempo di reazione dell'esaminatore nel notare l'errore, e la velocità del soggetto nel correggere l'errore stesso, che potrebbero creare bias valutativi nel momento in cui il test viene somministrato da esaminatori differenti (Snow, 1987). I dati normativi della popolazione devono andare di pari passo con il campione preso in esame, in quanto possono variare in base a diversi aspetti (Mitrushina, Boone & D'Elia, 1999): è stato riscontrato come l'età, avanzando di decade in decade, possa far aumentare di conseguenza il tempo di esecuzione (Ernst, Warner et al., 1987), così come gli anni di scolarità sembrano avere una loro influenza sulla prestazione, soprattutto nella sezione B del test che richiede molta più flessibilità cognitiva (Stuss, Stethem, Hugenholtz & Richard, 1989).

3.1.3 Dati di neuroimaging

I dati di neuroimmagine selezionati per il campione preso in analisi, per quanto riguarda la risonanza magnetica strutturale, sono informazioni volumetriche sia di tipo globale, come il totale del volume di sostanza grigia, bianca e liquido cerebrospinale, sia nello specifico di regioni di interesse (ROI) quali l'ippocampo, il giro paraippocampale, la corteccia entorinale, l'amigdala, la corteccia del cingolo, e il precuneo.

In aggiunta, sono state eseguite rilevazioni anche concernenti l'attività metabolica cerebrale valutata attraverso tomografia a emissione di positroni (PET): le ROI target per l'osservazione del metabolismo cerebrale sono il cingolo posteriore bilaterale, il giro angolare destro e sinistro, così come il giro medio temporale inferiore destro e sinistro.

Sempre tramite indagini di medicina nucleare è presente l'indice di positività all'amiloide, tramite traccianti impiegati per la visualizzazione della proteina.

3.1.3.1 Dati di risonanza: elaborazione delle informazioni volumetriche

Il protocollo ADNI (adni.loni.usc.edu/methods) per la registrazione dei volumi ha previsto l'acquisizione delle immagini di risonanza in tempo di rilasciamento T1 a ridosso della somministrazione e della valutazione neuropsichiatrica; la risonanza è stata effettuata sia a 1.5 T che a 3 T.

La preelaborazione delle immagini è stata eseguita tramite riorientamento sull'asse bilaterale lungo la commessura, e in seguito è stata effettuata una segmentazione in base alle tre tipologie di tessuto, ossia sostanza grigia, sostanza bianca e liquido cerebro-spinale. Le mappe così ottenute, specialmente della sostanza grigia, sono state modulate e inserite nell'apposito template di riferimento fornito dal Montreal Neurologic Institute. Infine, è stata applicata una kernel Gaussiana per lo smussamento delle immagini a 8 mm. Il volume intracranico totale è stato calcolato tramite la somma dei valori delle mappe di tutti e tre i tessuti estratti.

Sono state inoltre effettuate delle procedure per Region Of Interest (ROI), attraverso l'Automated Anatomical Labelling, delle zone più salienti per la letteratura coinvolte nella genesi della malattia di Alzheimer, quali la formazione ippocampale, giro frontale e temporale, corteccia prefrontale.

3.1.3.2 Tomografia a emissione di positroni e attività metabolica

Le immagini PET, ottenute tramite l'utilizzo di traccianti basati sul florideossiglucosio, sono state ottenute da diversi scanner utilizzati nelle diverse coorti seguendo un protocollo condiviso e pre-elaborate con una metodologia standardizzata. Queste vengono co-registrate con le immagini di risonanza, interpolate sulle tre dimensioni e ispezionate visivamente per controllare l'accuratezza del processo. È stata effettuata in seguito la modulazione delle immagini co-registrate, adattandole agli spazi forniti dal MNI, mentre le immagini di PET sono state adattate ai template relativi alla popolazione affetta da demenza. Le immagini sono state normalizzate nell'intensità per ridurre le differenze di metabolismo interindividuali usando il cervelletto come regione di riferimento.

Anche per questa tecnica, dopo l'elaborazione delle immagini, sono state effettuate indagini *post-hoc* adottando un approccio basato sulla regione di interesse (ROI), di regioni quali il cuneo, giro occipitale, giro fusiforme e formazione ippocampale.

3.1.3.3 Indice di positività dell'amiloide ottenuto tramite PET

Un'ulteriore risorsa per il tracciamento degli indici patologici relativi a malattia di Alzheimer è il grado di positività all'amiloide presente nel cervello, quantificata tramite florbetapir PET.

La metodica sfrutta il Standardized Uptake Value Ratio, ponendo un cut-off di 1.11: pazienti con valori superiori a questo, sono stati definiti positivi, quindi con un indice di amiloide anomalo; pazienti con valori al di sotto di questa soglia, invece, sono stati definiti come negativi all'amiloide.

3.1.4 Biomarcatori

L'inclusione dei biomarcatori nel plasma e nel fluido cerebrospinale rappresenta un'ampia risorsa per diagnosticare la presenza o meno di malattia di Alzheimer *in vivo*, specie se validata in seguito a studi *post-mortem* del caso, presentando una sensibilità e una specificità superiori all'80% (Frank et al., 2003).

Nello specifico, i principali biomarcatori presi in considerazione sono la tau e l'A-beta, che sono i biomarcatori con più letteratura scientifica riguardante la diagnosi, il trattamento e la prognosi della malattia di Alzheimer (Hansson et al., 2018).

3.1.4.1 CSF e concentrazioni molecolari

Le concentrazioni a livello del liquido cerebrospinale disponibili sono relative a livelli di A-beta 42, di tau totale e di tau fosforilata.

Bassi livelli di A-beta 42 nel CSF sono associati a maggior depositi di amiloide nel cervello, portando alla formazione delle placche (Jack et al., 2018).

Una concentrazione di amiloide pari e inferiore al cut-off di 977 pg/mL viene considerata anormale. L'A-beta 42 rappresenta uno dei marcatori biologici *in vivo* più utili per la malattia di Alzheimer (Dubois, 2018): nonostante la letteratura abbia più volte provato quanto i livelli di amiloide da soli siano poco informativi, l'A-beta 42 aggiunge ampio valore diagnostico alle misure di altri biomarcatori, quali la tau (Clark et al., 2003).

Infatti, i livelli di tau, che identificano la presenza di grovigli neurofibrillari, vengono quantificati e valutati in un rapporto tra la quantità di A-beta42 e di tau fosforilata, con valori che vengono considerati anomali sopra il cut-off di 0.025 (Hansson et al., 2018).

L'apporto di tau totale presente del CSF rappresenta un marcatore generico per la neurodegenerazione: è presente e rilevabile in molte altre taupatie, e riflette la secrezione della tau da parte dei neuroni, nonché

cambiamenti non specifici dello spessore corticale: tuttavia, non è un valore informativo che attesta una diretta perdita neuronale (Zetterberg, 2017).

Nella malattia di Alzheimer viene utilizzato come biomarcatore di appoggio ad altri marcatori più specifici per avere più certezza di diagnosi (Shim et al., 2020).

3.1.4.2 Indici plasmatici

Gli indici plasmatici sono marcatori ottenibili tramite un'analisi del sangue, estraendo biomarcatori utili alla quantificazione della patologia, che hanno ottenuto risultati in termini di sensibilità e specificità al pari dei marcatori cerebrospinali e delle evidenze di neuroimmagini nucleari, quali PET, e possono contribuire ad arricchire il contesto di diagnosi di malattia di Alzheimer.

Di particolare importanza sono i livelli di concentrazioni plasmatiche della tau181 fosforilata, che sembra essere un biomarcatore adatto a porre una diagnosi differenziale e una prognosi per la malattia di Alzheimer, in quanto è una tipologia di tau che aumenta molto soprattutto nelle prime fasi di malattia ed è quindi molto sensibile e utile per un riconoscimento precoce della patologia (Lantero Rodriguez et al., 2020).

Un altro biomarcatore, che identifica generalmente soltanto la presenza di un fenomeno neurodegenerativo senza avere specificità per la malattia, è la presenza plasmatica di elevate concentrazioni di Neurofilament Light: esso è un biomarcatore che riflette degenerazione assonali ed è presente ed osservabile in numerose malattie neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer, la sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Parkinson e la sclerosi multipla (Preische et al., 2019).

Per quanto riguarda la malattia di Alzheimer, è un indice che cambia con il procedere degli stadi patologici, a causa del danno assonale e di conseguenza sinaptico, e quindi è utile a monitorare i singoli processi (Antonell et al., 2020): generalmente è stato osservato come ci siano livelli più alti in fasi di Alzheimer avanzato rispetto che a fasi lievi come anche l'MCI (Mattson et al., 2017).

I livelli di NFL nel plasma sembrano correlare con il grado di declino cognitivo, perdita di volume nell'ippocampo e atrofia cerebrale (Ashton et al., 2019; Pereira et al., 2017).

Non sono presenti e disponibili per questo studio le concentrazioni di A-beta nel plasma: oltre ai diversi altri dati riguardanti l'amiloide descritti precedentemente, la letteratura evidenzia una scarsa correlazione con i livelli di A-beta42 presenti nel CSF, sia per le sue caratteristiche in termini di composizione molecolare, che

rendono il dato presente nel plasma non preciso in ambito diagnostico (de Wolf et al., 2020), sia perché i suoi livelli con il progredire della malattia diminuiscono (Palmqvist et al., 2019); inoltre, generalmente sono riflesso di un accumulo intracellulare, mentre a livello della fisiopatologia della malattia di Alzheimer parliamo di accumuli extracellulari della proteina (Jia et al., 2019).

3.2. Metodi: analisi statistica

Dopo aver descritto il campione di riferimento complessivo e i gruppi relativi al declino cognitivo e ai sintomi neuropsichiatrici, verificando la normalità delle distribuzioni, verranno eseguiti per ogni gruppo t test a campioni indipendenti per verificare che le medie siano significativamente differenti tra le due categorie.

Verranno effettuati test di significatività anche sulle demografiche, per indagare la presenza di covariate da inserire nei modelli di analisi.

Si andrà a identificare tramite regressione lineare, se il punteggio all’NPI, così come altri dati clinici presenti, possano essere correlati alla presenza di declino cognitivo e in che modo.

Eseguendo ANOVA fattoriali, o ANCOVA in funzione della presenza di eventuali covariate, verranno considerati gli effetti principali e gli effetti di interazione dei fattori relativi a declino cognitivo, sintomi neuropsichiatrici e sesso nelle variabili neuropsicologiche, volumetriche, metaboliche e relative ai biomarcatori, per guardare alla significatività delle differenze.

Capitolo 4 – Risultati

4.1. Descrizione del campione

Il campione di riferimento per lo studio è formato da 170 partecipanti: il 47.6% di sesso maschile e il 52.4% di sesso femminile, con un discreto bilanciamento. L'età media è di 72.6 anni, con un errore standard di 0.473. Gli anni di scolarità media sono 16.7 con errore standard pari a 0.182.

Nel campione la percentuale di soggetti che hanno avuto una conversione a declino cognitivo è del 28.2%, contro un 71.8% di soggetti che non è andata incontro ad un declino cognitivo, mantenendosi stabili.

Le frequenze dei soggetti che presentano sintomi neuropsichiatrici e che non li presentano sono rispettivamente il 40% e il 60% sul campione complessivo.

I gruppi di interesse ai fini dell'analisi sono il gruppo Declino Cognitivo (si/no) e il gruppo Sintomi Neuropsichiatrici (si/no).

I soggetti che presentano declino cognitivo hanno un'età media di 74.7 (SE = 0.848), mentre quelli che non l'hanno sviluppato hanno 71.7 di età media (SE = 0.551).

Il sesso per il sottogruppo con declino cognitivo è distribuito con il 15.9% di maschi e il 12.4% di femmine, mentre il sottogruppo che non presenta conversione in declino cognitivo ha il 31.8% di soggetti di sesso maschile e il 40% di soggetti di sesso femminile.

La scolarità media inoltre è di 16.5 (SE = 0.372) per i soggetti positivi al declino, e 16.8 (SE = 0.208) per i soggetti che non presentano evidenze di conversione.

La porzione di soggetti che non ha sviluppato declino cognitivo né sintomi neuropsichiatrici è del 44.1%. Chi non presenta disturbi neuropsichiatrici ma è andato incontro a declino cognitivo presenta una percentuale di 15.9%. I soggetti che invece hanno sintomi neuropsichiatrici ma non presenta conversione è del 27.6%, contro un 12.4% di soggetti che presenta entrambe le dimensioni.

Per il sottogruppo dei sintomi neuropsichiatrici, l'età media per chi presenta disturbi neuropsichiatrici è di 71.8 +/- 5.93 (SE = 0.720), mentre è pari a 73.1 +/- 6.28 (SE = 0.622) per i soggetti che non li presentano. Il sesso nel gruppo positivo a questa dimensione è del 17.1% di sesso maschile e 22.9% di sesso femminile, mentre i soggetti privi di tale dimensione sono 30.6% di sesso maschile e 29.4% di sesso femminile. La scolarità media del gruppo con sintomi neuropsichiatrici è di 16.6 +/- 2.32 (SE = 0.281), contro un 16.7 +/- 2.42 (SE = 0.240) per chi non presenta tale evidenza.

Sono state effettuati t test per confrontare le medie dell'età e della scolarità di entrambi i gruppi di indagine (Tabella 4.1), così come il chi quadro per il sesso (Tabella 4.2), per controllare la possibile presenza di covariate da inserire in fase di analisi.

Tabella 4.1. T test per età e scolarità nei gruppi Conversione e Sintomi Neuropsichiatrici

Demografiche	Gruppo	t	p
Età	Conversione	-2.945	.004
	Sintomi neuropsichiatrici	1.401	.163
Scolarità	Conversione	0.729	.467
	Sintomi neuropsichiatrici	0.433	.665

Tabella 4.2. Chi quadro per il sesso nei gruppi Conversione e Sintomi neuropsichiatrici

Sesso	Gruppo	X ²	p
	Conversione	0.750	.386
	Sintomi neuropsichiatrici	1.36	.243

L'unica significatività riscontrata nei t test è quella relativa all'età nel gruppo Conversione ($p < 0.05$), mentre nei chi quadro non è stata riscontrata nessuna significatività per il sesso in nessuno dei due gruppi.

4.1.1. Dati clinici nel gruppo Conversione

I dati relativi alle distribuzioni delle variabili dei test neuropsicologici e neuropsichiatrici per il gruppo Conversione sono mostrati nella Tabella 4.3: sono riportati, oltre ai dati descrittivi, le significatività delle differenze tra le medie, e le statistiche relative alla normalità delle distribuzioni. I dati sulla volumetria e sul metabolismo PET-SUVr sono descritti nel medesimo modo nella Tabella 4.4, mentre i dati relativi ai biomarcatori sono descritti in Tabella 4.5.

Tabella 4.3. Controlli effettuati tramite t-test nella neuropsicologia per il campione di conversione

Test	Conversione	Media	Standard error	Shapiro	T di Welch	p
Mini mental state examination	Si	28.7 +/-1.29	0.186	0.833	1.777	>.05
				(p<.05)		
	No	29.1 +/- 1.19	0.108	0.755		
				(p<.05)		
Logical Memory (immediate recall)	Si	13.0 +/- 3.35	0.484	0.970	2.912	<.05
				(p>.05)		
	No	14.7 +/-2.99	0.270	0.982		
				(p>.05)		
Logical Memory (delayed recall)	Si	12.3 +/- 2.72	0.392	0.963	3.195	<.05
				(p>.05)		
	No	13.8 +/-3.03	0.274	0.976		
				(p>.05)		
Test dell'orologio (disegno)	Si	4.48 +/-0.743	0.107	0.705	2.223	<.05
				(p<.05)		
	No	4.47 +/-0.495	0.0448	0.556		
				(p<.05)		
Test dell'orologio (copia di disegno)	Si	4.77 +/-0.472	0.0682	0.524	1.526	>.05
				(p<.05)		
	No	4.89 +/-0.345	0.0312	0.362		
				(p<.05)		
Auditory Verbal Test (immediate recall)	Si	40.7 +/- 8.68	1.25	0.956	4.286	<.05
				(p>.05)		
	No	47.3 +/-9.88	0.895	0.991		
				(p>.05)		
Auditory Verbal Test (30 min delay)	Si	5.92 +/-3.91	0.565	0.957	3.021	<.05
				(p<.05)		
	No	7.95 +/-4.05	0.367	0.967		
				(p>.05)		
Category fluency animals (parole corrette)	Si	19.3+/-4.71	0.680	0.964	2.753	<.05
				(p>.05)		

	No	21.6+/-5.48	0.496	0.991		
					(p>.05)	
Category	Si	0.688+/-1.11	0.161	0.644	-0.635	>.05
fluency animals					(p<.05)	
(perseverazion)	No	0.574+/-0.871	0.0789	0.689		
					(p<.05)	
Category	Si	0.0208+/-0.144	0.0208	0.129	-0.186	>.05
fluency animals					(p<.05)	
(intrusioni)	No	0.0164+/-0.128	0.0115	0.106		
					(p<.05)	
Trail Making	Si	36.2+/-12.6	1.82	0.904	-1.543	>.05
Test Part A					(p<.05)	
	No	33.0+/-11.3	1.02	0.930		
					(p<.05)	
Trail Making	Si	90.6+/-30.3	4.37	0.943	-2.254	<.05
Test Part B					(p<.05)	
	No	77.9+/-39.2	3.56	0.747		
					(p<.05)	
Neuropsychiatri	Si	0.917 +/-1.49	0.214	0.671	-0.319	>.05
c Inventory					(p<.05)	
Questionnaire	No	0.836+/- 1.47	0.133	0.629		
					(p<.05)	

Tabella 4.4. Controlli effettuati tramite t test per i volumi regionali e il metabolismo nel gruppo Conversione

Volumi	Conversione	Media	Errore standard	Shapiro	T di Welch	p
Ippocampo destro	Si	3593+/-442	63.9	0.935 (p<.05)	3.6604	<.05
	No	3859+/-440	39.9	0.990 (p>.05)		
Ippocampo sinistro	Si	3580+/-358	51.7	0.973 (p>.05)	3.1367	<.05
	No	3783+/-428	38.7	0.994 (p>.05)		
Giro paraippocampale destro	Si	1946+/-318	45.9	0.979 (p>.05)	0.8528	>.05
	No	1991+/-278	25.2	0.994 (p>.05)		
Giro paraippocampale sinistro	Si	2062+/-317	45.7	0.965 (p>.05)	1.0079	>.05
	No	2117+/-326	29.5	0.947 (p<.05)		
Amigdala destra	Si	1418+/-202	29.1	0.982 (p>.05)	2.1341	<.05
	No	1490+/-188	17.0	0.988 (p>.05)		
Amigdala sinistra	Si	1358+/-174	25.1	0.970 (p>.05)	2.4588	<.05
	No	1434+/-198	17.9	0.986 (p>.05)		
Corteccia del cingolo posteriore destra	Si	2882+/-375	54.1	0.984 (p>.05)	1.1855	>.05
	No	2962+/- 434	39.3	0.993 (p>.05)		
Corteccia del cingolo	Si	2911+/-404	58.3	0.976 (p>.05)	1.1768	>.05

posteriore	No	2996+/-476	43.1	0.971		
sinistra					(p<.05)	
Istmo destro	Si	2262+/-405	58.4	0.925	-0.0992	>.05
				(p<.05)		
	No	2256+/-388	35.2	0.968		
				(p<.05)		
Istmo sinistro	Si	2534+/-433	62.4	0.953	-1.1035	>.05
				(p = .05)		
	No	2452+/-428	38.8	0.970		
				(p<.05)		
Precuneo destro	Si	8734+/- 1099	159	0.978	1.0768	>.05
				(p>.05)		
	No	8937+/-1121	101	0.977		
				(p<.05)		
Precuneo sinistro	Si	8631+/-947	137	0.967	0.3098	>.05
				(p>.05)		
	No	8684+/-1110	100	0.985		
				(p>.05)		
Cuneo destro	Si	2910+/-454	65.6	0.983	-1.5615	>.05
				(p>.05)		
	No	2789+/-448	40.5	0.983		
				(p>.05)		
Cuneo sinistro	Si	2709+/-433	62.5	0.985	-1.0264	>.05
				(p>.05)		
	No	2634+/-411	37.2	0.993		
				(p>.05)		
Corteccia entorinale destra	Si	1810+/-353	51.0	0.985	1.0715	>.05
				(p>.05)		
	No	1877+/-403	36.5	0.942		
				(p<.05)		
Corteccia entorinale sinistra	Si	1959+/-316	45.7	0.983	0.6991	>.05
				(p>.05)		
	No	1996+/-319	28.9	0.979		
				(p=.05)		

Totale sostanza grigia	Si	584058+/- 48743	7035	0.978 (p>.05)	0.6357	>.05
	No	589420+/- 51404	4654	0.994 (p>.05)		
Totale sostanza bianca	Si	1515+/-364	52.6	0.848 (p<.05)	0.7052	>.05
	No	1413+/-376	34.0	0.956 (p<.05)		
Totale liquido cerebrospinale	Si	499400+/- 57340	8276	0.980 (p>.05)	-1.6274	>.05
	No	506487+/- 62976	5702	0.982 (p>.05)		
PET-SUVR						
Corteccia del cingolo posteriore bilaterale	Si	1.36+/-0.148	0.0213	0.977 (p>.05)	1.2131	>.05
	No	1.39+/- 0.187	0.0169	0.887 (p<.05)		
Giro angolare sinistro	Si	1.31+/-0.159	0.0229	0.941 (p<.05)	0.7268	>.05
	No	1.33+/-0.120	0.0109	0.986 (p>.05)		
Giro angolare destro	Si	1.30+/-0.148	0.0213	0.943 (p<.05)	1.1988	>.05
	No	1.33+/-0.118	0.0107	0.980 (p>.05)		
Giro inferiore temporale medio sinistro	Si	1.26+/-0.123	0.0178	0.954 (p>.05)	0.6846	>.05
	No	1.28+/-0.120	0.0109	0.996 (p>.05)		
Giro inferiore temporale medio destro	Si	1.23+/-0.115	0.0166	0.977 (p>.05)	0.7938	>.05
	No	1.25+/-0.108	0.00981	0.994 (p>.05)		

Tabella 4.5 Controlli effettuati tramite t test per i biomarcatori nel gruppo Conversione.

Biomarcatori	Conversione	Media	Errore standard	Shapiro	T di Student	p
A-beta nel liquido cerebrospinale	Si	173+/-52.2	7.54	0.961 (p>.05)	2.146	<.05
Tau totale nel liquido cerebrospinale	Si	72.3+/-35.5	5.24	0.930 (p<.05)	-0.766	>.05
Tau fosforilata nel liquido cerebrospinale	Si	40.0+/-24.9	3.60	0.800 (p<.05)	-1.475	>.05
Neurofilament Light nel plasma	Si	38.1+/-12.1	1.75	0.973 (p>.05)	-0.365	>.05
Tau-181 fosforilata nel plasma	Si	18.3+/-9.13	1.32	0.935 (p<.05)	-0.188	<.05
A-beta nel liquido cerebrospinale	No	211+/-119	10.8	0.395 (p<.05)		
Tau totale nel liquido cerebrospinale	No	67.9+/-32.0	2.93	0.916 (p<.05)		
Tau fosforilata nel liquido cerebrospinale	No	34.8+/-18.9	1.71	0.852 (p<.05)		
Neurofilament Light nel plasma	No	36.5+/-28.8	2.61	0.476 (p<.05)		
Tau-181 fosforilata nel plasma	No	17.2+/-40.4	3.66	0.177 (p<.05)		

4.1.2 Dati clinici nel gruppo Sintomi Neuropsichiatrici

I dati dei test neuropsicologici e neuropsichiatrici del sottogruppo che mostra disturbi neuropsichiatrici sono presentati nella Tabella 4.6, quelli di MRI e PET-SUVr nella Tabella 4.7 e i dati sui biomarcatori nella Tabella 4.8.

Allo stesso modo per il precedente sottogruppo, sono descritte le medie, con corrispettiva deviazione standard ed errore standard dalla media, test di Shapiro per la normalità della distribuzione e p value per indagare la significatività delle differenze tra le medie delle sottocategorie.

Tabella 4.6 Controlli effettuati tramite t-test per i test neuropsicologici nel campione NPS

Test	NPS	Media	Errore standard	Shapiro	T di Welch	p
Mini-mental state examination	Si	28.7+/-1.40	0.170	0.821 (p<.05)	2.1782	<.05
Logical Memory (immediate recall)	No	29.2 +/-1.07	0.106	0.767(p<.05)		
Logical memory (delayed recall)	Si	14.2 +/-3.37	0.409	0.988 (p>.05)	-0.0676	>.05
Test dell'orologio (disegno)	No	14.2+/-3.04	0.301	0.975 (p<.05)		
Test dell'orologio (copia di disegno)	Si	13.3+/-3.02	0.367	0.954 (p<.05)	0.1864	>.05
Test dell'orologio (copia di disegno)	No	13.4+/-3.02	0.299	0.973 (p<.05)		
Auditory Verbal Test (immediate recall)	Si	4.56+/-0.608	0.0737	0.663 (p<.05)	1.9110	>.05
Auditory Verbal Test (immediate recall)	No	4.74+/-0.562	0.0556	0.518 (p<.05)		
Auditory Verbal Test (30 min delay)	Si	4.79+/-0.442	0.0537	0.500 (p<.05)	1.5451	>.05
Auditory Verbal Test (30 min delay)	No	4.89+/-0.342	0.0339	0.345 (p<.05)		
Category fluency animals (parole corrette)	Si	45.2+/-9.56	1.16	0.979 (p>.05)	0.2349	>.05
Category fluency animals (parole corrette)	No	45.6+/-10.3	1.02	0.992 (p>.05)		
Category fluency animals (perseverazioni)	Si	7.37+/-4.17	0.506	0.952 (p<.05)	0.0227	>.05
Category fluency animals (perseverazioni)	No	7.38+/-4.08	0.404	0.967 (p<.05)		
Category fluency animals (perseverazioni)	Si	20.9+/-5.30	0.643	0.987 (p>.05)	0.1286	>.05
Category fluency animals (perseverazioni)	No	21.0+/-5.43	0.538	0.980 (p>.05)		
Category fluency animals (perseverazioni)	Si	0.809+/-1.16	0.141	0.713 (p<.05)	-2.1287	<.05
Category fluency animals (perseverazioni)	No	0.471+/-0.741	0.0733	0.665 (p<.05)		

Category	Si	0.0147+/-	0.0147	0.100 (p<.05)	0.2431	>.05
fluency animals		0.121				
(intrusioni)		0.0196+/-				
	No	0.139	0.0138	0.121 (p<.05)		
Trail Making	Si	34.0+/-12.0	1.45	0.882 (p<.05)	-0.1085	>.05
Test Part A	No	33.8+/-11.6	1.15	0.938 (p<.05)		
Trail Making	Si	86.4+/-39.8	4.87	0.843 (p<.05)	-1.3320	>.05
Test Part B	No	78.4+/-35.2	3.49	0.782 (p<.05)		

Tabella 4.7. Controlli effettuati tramite t test per i volumi regionali e il metabolismo per il gruppo NPS

Volumi	NPS	Media	Errore standard	Shapiro	T di Welch	P
Ippocampo destro	Si	3803+/-527	63.9	0.955 (p<.05)	-0.4823	>.05
	No	3766+/-405	40.1	0.986 (p>.05)		
Ippocampo sinistro	Si	3731+/-472	57.2	0.991 (p>.05)	-0.1464	>.05
	No	3721+/-381	37.7	0.994 (p>.05)		
Giro paraippocampale destro	Si	1985+/-324	39.3	0.984 (p>.05)	-0.2427	>.05
	No	1973+/-266	26.3	0.986 (p>.05)		
Giro paraippocampale sinistro	Si	2070+/-278	33.8	0.980 (p>.05)	1.0701	>.05
	No	2122+/-350	34.7	0.950 (p<.05)		
Amigdala destra	Si	1462+/-179	21.7	0.976 (p>.05)	0.4253	>.05
	No	1475+/-204	20.2	0.982 (p>.05)		
Amigdala sinistra	Si	1411+/-181	21.9	0.992 (p>.05)	0.0893	>.05
	No	1414+/-203	20.1	0.991 (p>.05)		
Corteccia del cingolo posteriore destra	Si	3025+/-435	52.7	0.990 (p>.05)	-2.1784	<.05
	No	2882+/-400	39.6	0.993 (p>.05)		
Corteccia del cingolo posteriore sinistra	Si	2946+/-476	57.7	0.925 (p<.05)	0.6044	>.05
	No	2990+/-446	44.2	0.992 (p>.05)		
Istmo destro	Si	2327+/-452	54.8	0.938 (p<.05)	-1.7935	>.05

	No	2211+/-341	33.8	0.982 (p>.05)		
Istmo sinistro	Si	2513+/-426	51.7	0.942 (p<.05)	-0.9469	>.05
	No	2450+/-432	42.8	0.973 (p<.05)		
Precuneo destro	Si	8855+/-948	115	0.974 (p>.05)	0.2400	>.05
	No	8895+/-1218	121	0.982 (p>.05)		
Precuneo sinistro	Si	8736+/-1005	122	0.948 (p<.05)	-0.6828	>.05
	No	8624+/-1104	109	0.985 (p>.05)		
Cuneo destro	Si	2840+/-422	51.2	0.987 (p>.05)	-0.4113	>.05
	No	2812+/-472	46.7	0.981 (p>.05)		
Cuneo sinistro	Si	2689+/-435	52.8	0.978 (p>.05)	-0.8444	>.05
	No	2633+/-405	40.1	0.994 (p>.05)		
Corteccia entorinale destra	Si	1891+/-345	41.8	0.992 (p>.05)	-0.9406	>.05
	No	1836+/-418	41.4	0.926 (p<.05)		
Corteccia entorinale sinistra	Si	2020/-348	42.2	0.990 (p>.05)	-1.1024	>.05
	No	1963+/-295	29.2	0.985 (p>.05)		
Totale sostanza grigia	Si	588949+/-44256	5367	0.990 (p>.05)	-0.2282	>.05
	No	587211+/-54594	5406	0.990 (p>.05)		
Totale sostanza bianca	Si	509898+/-63862	7744	0.969 (p>.05)	-0.9260	>.05
	No	500878+/-59667	5908	0.988 (p>.05)		
Totale liquido cerebrospinale	Si	1423+/-323	39.2	0.980 (p>.05)	0.5496	>.05
	No	1454+/-406	40.2	0.894 (p<.05)		
PET SUVR						
Corteccia del cingolo posteriore bilaterale	Si	1.38+/-0.189	0.0230	0.843 (p<.05)	0.0860	>.05
	No	1.38+/-0.168	0.0167	0.971 (p<.05)		
Giro angolare sinistro	Si	1.33+/-0.135	0.0164	0.938 (p<.05)	-0.1365	>.05
	No	1.32+/-0.130	0.0129	0.986 (p<.05)		

Giro angolare destro	Si	1.33+/-0.133	0.0162	0.959 (p<.05)	-0.5858	>.05
	No	1.32+/-0.124	0.0123	0.982 (p>.05)		
Giro inferiore temporale medio sinistro	Si	1.28+/-0.120	0.0145	0.993 (p>.05)	-0.4834	>.05
	No	1.27+/-0.122	0.0121	0.984 (p>.05)		
Giro inferiore temporale medio destro	Si	1.25+/-0.116	0.0140	0.992 (p>.05)	-0.3112	>.05
	No	1.24+/-0.107	0.0106	0.989 (p>.05)		

Tabella 4.8 Controlli effettuati tramite t test per i biomarcatori nel gruppo NPS

Biomarcatori	NPS	Media	Errore standard	Shapiro	T di Student	p
A-beta42 nel liquido cerebrospinale	Si	189+/-52.5	6.3	0.997 (p>.05)	1.082	>.05
	No	207+/-130	12.8	0.392 (p<.05)		
Tau totale nel liquido cerebrospinale	Si	71.0+/-35.0	4.28	0.927 (p<.05)	-0.620	>.05
	No	67.8+/-31.6	3.19	0.910 (p<.05)		
Tau fosforilata nel liquido cerebrospinale	Si	38.8+/-22.4	2.72	0.866 (p<.05)	-1.309	>.05
	No	34.5+/-19.6	1.95	0.790 (p<.05)		
Neurofilament Light nel plasma	Si	36.0+/-20.2	2.45	0.631 (p<.05)	0.398	>.05
	No	37.6+/-28.2	2.79	0.474 (p<.05)		
Tau-181 fosforilata nel plasma	Si	14.7+/-7.72	0.0936	0.935 (p<.05)	0.864	>.05
	No	19.4+/-44.7	4.37	0.202 (p<.05)		

4.1.3 Compromissione cognitiva e relazioni con i sintomi neuropsichiatrici

Per indagare il coinvolgimento della dimensione neuropsichiatrica nel gruppo di soggetti che converte in declino cognitivo sono state eseguite delle regressioni lineari per il punteggio al Neuropsychiatric Inventory Questionnaire e per le variabili neuropsicologiche presenti. È stata inclusa nelle regressioni la covariata legata all'età, risultata significativa al t-test per campioni indipendenti nel gruppo di Conversione.

Non è stata ritrovata significatività nella relazione tra la compromissione cognitiva e i punteggi del Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (Tabella 4.9)

Tabella 4.9. Relazione tra declino cognitivo e punteggi al Neuropsychiatric Inventory Questionnaire

Test	Conversione	Stima	R ² adj.	F	t	p
Neuropsychiatric Inventory Questionnaire	Si	0.0806	-0.00534	0.103	0.320	>.05

Le variabili che non hanno portato significatività al modello sono descritte in Tabella 4.10.

Tabella 4.10. Modelli non significativi nelle relazioni tra neuropsicologia e conversione

Dati	Conversione	Stima	R ² adj	F	t	p
Mini mental state examination	Si	-0.323	0.0169	2.46	-1.52	.130
Test dell'orologio (copia di disegno)	Si	-0.094	0.0171	2.47	-1.40	.163
Category fluency animals (perseverazioni)	No	-0.106	0.00322	0.270	-0.640	.523
Category fluency animals (intrusioni)	No	-0.00153	-0.00981	0.179	-0.0662	.947

È stata trovata significatività nelle relazioni con il test di Logical Memory, sia nel recupero immediato che ritardato. Nella rievocazione immediata, la relazione tra il punteggio e l'appartenenza al gruppo risulta negativa: l'appartenenza al gruppo che converte porta i punteggi ad abbassarsi di -1.278 punti. La variabilità in popolazione varia da -2.32 a -0.232, un intervallo di confidenza che non contiene il valore atteso dall'ipotesi

nulla ($H_0=0$). La covariata età ha anch'essa una significatività ($p = .005$): all'aumentare dell'età, il punteggio al test si abbassa di -0.111 punti.

Nella rievocazione ritardata la relazione è sempre negativa, con una diminuzione dei punteggi di 1.205 per il sottogruppo positivo alla conversione: l'intervallo di confidenza va da -2.199 a -0.2113 e anche in questo caso viene rifiutata l'ipotesi nulla. L'età anche in questo caso predice con buona significatività il punteggio ($p = .004$), con un abbassamento dei punteggi di -0.107.

È stata rilevata una significatività anche per il modello relativo al test del disegno dell'orologio ($p = .026$): nel gruppo dei convertiti il punteggio diminuisce di 0.2242, con un intervallo di confidenza in popolazione che va da -0.4218 a -0.02662, molto ristretto che stima con precisione i punteggi, e che disconferma l'ipotesi nulla.

La covariata età non è significativa per questo test ($p = .124$)

Per quanto riguarda l'Auditory Verbal Test, sia nelle dimensioni rievocazione immediata che nella rievocazione dopo 30 minuti sono state trovate significatività con delle relazioni negative.

Per la prima ($p = .002$), l'appartenere al sottogruppo che è andato incontro a declino cognitivo porta i punteggi ad abbassarsi fino a 5.039 punti, con un intervallo di confidenza che va da -8.167 a -1.911. La covariata età risulta significativa ($p < .001$), e al crescere di essa il punteggio diminuisce di 0.516 punti.

Per la rievocazione dopo 30 minuti, i punteggi del test si abbassano di 1.569 punti con la presenza di declino cognitivo ($p = .023$). La covariata rimane significativa ($p = .003$) con una diminuzione dei punteggi di 0.154, con l'aumentare dell'età.

Nel test di Category fluency animals, per i punteggi delle parole corrette, la predizione dei punteggi sembra essere significativa per l'età e non tanto per la conversione: quest'ultima ha un p di 0.047, vicino alla soglia, mentre per la covariata il $p = .013$ rileva una significatività nella relazione che porta i punteggi ad abbassarsi di -0.166 all'aumentare dell'età.

L'unica significatività ritrovata nel Trail Making Test Parte A è relativa all'età, con un $p = .001$: all'aumentare dell'età, il punteggio si alza di 0.482 punti. Il fattore di conversione presenta $p = .373$, oltre la soglia di significatività. Anche per la Parte B, dove il fattore conversione non risulta significativo ($p = .211$), c'è una relazione significativa dell'età che porta i punteggi ad alzarsi di 1.64 ($p < .001$).

Sono state controllate le relazioni anche degli indici volumetrici presenti nel sottocampione di Conversione.

I risultati non significativi sono descritti in Tabella 4.11.

Tabella 4.11. Modelli non significativi nella relazione tra volumi e conversione

Dati	Conversione	Stima	R² adj	F	t	p
Giro paraippocampale destro	Si	-39.8	-0.00597	0.498	-0.784	.434
Giro paraippocampale sinistro	Si	-44.49	-0.00196	0.835	-0.786	.433
Amigdala destra	Si	-60.25	0.0309	3.70	-1.81	.072
Amigdala sinistra	Si	-61.67	0.0405	4.57	-1.86	.065
Corteccia del cingolo posteriore destra	Si	-73.91	0.00394	0.669	-1.008	.315
Corteccia del cingolo posteriore sinistra	Si	-82.2783	-0.00479	0.597	-1.06457	.289
Istmo destro	Si	3.64	-0.0117	0.0261	0.0528	.958
Istmo sinistro	Si	73.98	-0.00353	0.703	0.984	.327
Precuneo destro	Si	-169.6	-0.00164	0.862	-0.870	.386
Precuneo sinistro	Si	-4.04	-0.00317	0.773	-0.0217	.983
Cuneo destro	Si	145.43	0.0150	2.28	1.87	.065
Cuneo sinistro	Si	89.98	5.46 ⁻⁵	1.00	1.235	.219
Corteccia entorinale destra	Si	-58.98	-0.0407	0.658	-0.864	.398
Corteccia entorinale sinistra	Si	-39.614	-0.00892	0.253	-0.711	.478
Totale sostanza grigia	Si	-1892	0.00915	1.78	-0.215	.077
Totale sostanza bianca	Si	-3910	0.00149	1.13	-0.365	.716

Sono stati rilevate significatività per il volume dell'ippocampo bilaterale: nello specifico, la parte destra è correlata negativamente all'appartenenza al gruppo che converge in declino cognitivo ($p = .003$), diminuendo di volume fino a 224,6, con un intervallo di confidenza in popolazione che va da -373 a -76.19. La covariata risulta significativa ($p = .003$), portando ad una diminuzione dell'ippocampo di -16.8 con l'avanzare dell'età. Per l'ippocampo di sinistra, la correlazione negativa significativa ($p = .028$) porta i volumi ad abbassarsi fino a 159.9, con un intervallo di confidenza che va da -298.5 a -21.35. La covariata età risulta anche qui significativa ed è correlata sempre negativamente, portando ad un abbassamento dei volumi di 14.1.

È stata rilevata una relazione della covariata età nel volume totale di liquido cerebrospinale: all'aumentare dell'età, il volume aumenta di 20.1 in modo significativo ($p < .001$).

Sempre in relazione all'età, nei dati PET-SUVR, l'unica significatività riscontrabile ($p = .014$) è quella ritrovata nelle attivazioni della corteccia del cingolo posteriore bilaterale, con una diminuzione del metabolismo di 0.00551 al crescere dell'età.

Le relazioni non significative dei dati PET-SUVR per il gruppo di conversione sono descritte in Tabella 4.12.

Tabella 4.12. Modelli non significativi nella relazione tra metabolismo e conversione

Dati	Conversione	Stima	R ² adj	F	t	p
Giro angolare sinistro	Si	-0.01349	-0.00232	0.804	-0.585	.560
Giro angolare destro	Si	-0.02351	0.00476	1.40	-1.06	.291
Giro inferiore temporale medio di sinistra	Si	-0.0136	-0.00897	0.249	-0.640	.523
Giro inferiore temporale medio di destra	Si	-0.0164	-0.00758	0.364	-0.850	.397

Nei biomarcatori si evidenzia una significatività per il fattore di conversione e i livelli di A-beta42 nel liquido cerebrospinale, che in presenza di declino cognitivo sembra abbassarsi di -38.721. La relazione con la covariata età non risulta significativa ($p = .920$), tuttavia, il modello globale non ha un buon adattamento ($p = .104$), in quanto la distribuzione non tende alla normale ($w = 0.438$, $p < .001$).

Altre relazioni con la covariata età sono presenti, ad esempio, nella tau totale nel liquido cerebrospinale: nonostante il fattore di conversione non risulti significativo ($p = .998$), l'aumentare dell'età sembra essere significativamente relata all'aumento di tau totale di 1.3548 ($p = .001$). In egual modo, nonostante il fattore di conversione non significativo ($p = .750$), i livelli di Neurofilament Light Chain nel plasma sembrano essere relati all'età in modo positivo, portando ad un aumento di 0.975 di accumulo di NFL nel sangue.

I biomarcatori che non hanno riportato nessuna significatività sono descritti in Tabella 4.13.

Tabella 4.13. Modelli non significativi nella relazione tra biomarcatori e conversione

Dati	Conversione	Stima	R ² adj	F	t	p
Tau fosforilata nel liquido cerebrospinale	Si	4.529	0.00531	1.45	1.247	.214
Tau181 fosforilata nel plasma	Si	1.11	-0.00574	0.0354	0.188	>.05

4.1.4 Profili di compromissione nei gruppi

Sono state eseguite le ANCOVA utilizzando come fattori la presenza/assenza di conversione, la presenza/assenza di sintomi neuropsichiatrici e il sesso del campione, per andare a indagare le possibili interazioni.

4.1.4.1 Compromissioni e sintomi neuropsichiatrici

È stato rilevato come ci sia una significatività nei punteggi del Mini Mental State Examination per l'interazione tra i fattori Conversione e Sintomi Neuropsichiatrici ($F = 5.82686$, $p = .017$) (Grafico 4.1): dai test *post-hoc* è stato possibile verificare come la significatività sia confermata per il confronto soggetti di controllo vs soggetti che presentano sintomi neuropsichiatrici ($t = 3.154$, $p = .010$): a parità di fattore di conversione, c'è un effetto relativo ai sintomi neuropsichiatrici che porta ad un miglior punteggio rispetto alla sola conversione, che risulta significativo e con effetto moderato ($d = .607$).

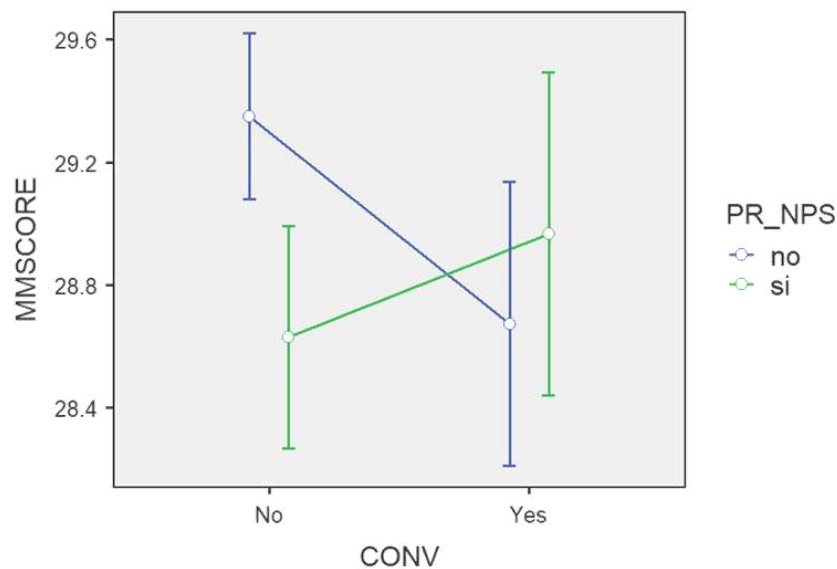


Grafico 4.1. Differenze di punteggio medio al Mini Mental State Examination tra i gruppi

Il test dell'orologio presenta una significatività esclusivamente nel disegno spontaneo (Grafico 4.2): la varianza dei punteggi si ritrova significativa nell'interazione tra il fattore di conversione e il fattore dei sintomi neuropsichiatrici ($F = 6.01394$, $p = .015$): nello specifico, è stata trovata significatività per la sola presenza di sintomi neuropsichiatrici in assenza di conversione, con un effetto moderato ($t = 2.949$, $p = .019$, $d = .568$), ma anche per la presenza di conversione senza la presenza di sintomi neuropsichiatrici, sempre con un effetto moderato ($t = 3.136$, $p = .011$, $d = .72$). L'assenza di sintomi neuropsichiatrici non risulta portare ad una compromissione considerevole delle prestazioni al test.

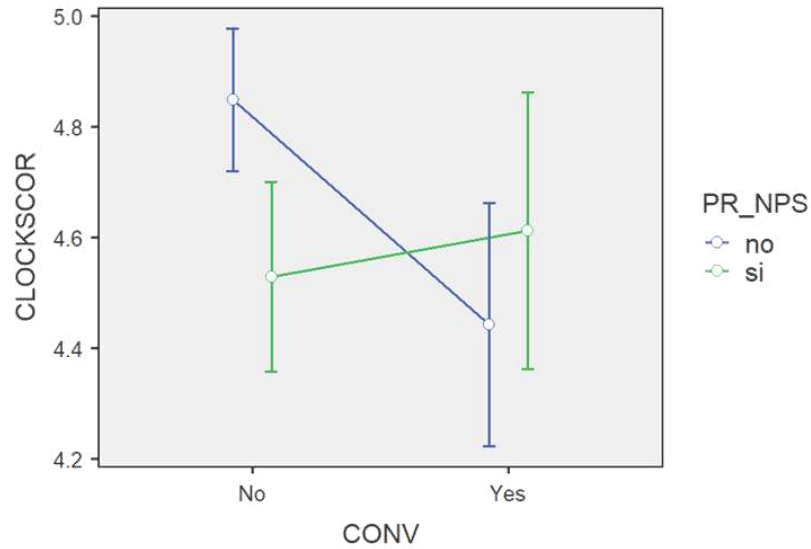


Grafico 4.2. Differenze medie nei punteggi al test dell'orologio tra i gruppi

Nell'ippocampo di destra l'interazione tra i fattori conversione e sintomi neuropsichiatrici è risultata significativa ($F = 5.3357, p = .022$): nei confronti, la significatività maggiore è per la presenza di conversione e disturbi neuropsichiatrici confrontati con soggetti che non hanno conversione, e solo sintomi neuropsichiatrici ($t = 3.96, p < .001, d = 1.081$). (Grafico 4.3)

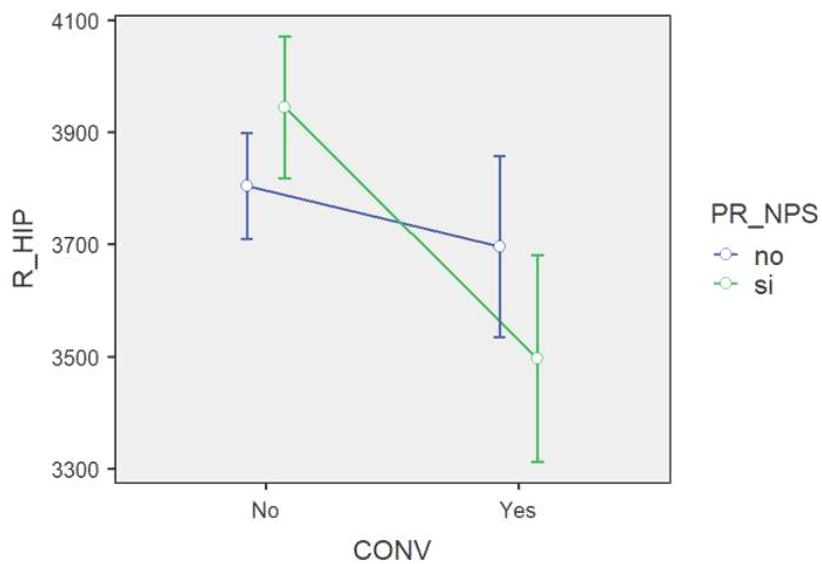


Grafico 4.3. Differenze medie nei volumi dell'ippocampo di destra tra i gruppi

Le perseverazioni nel Category Fluency Animals sembrano variare in modo significativo in base al fattore neuropsichiatrico, ($F = 5.4534$, $t = -2.34$, $p = .021$) anche se con un effetto debole ($d = .415$). I soggetti con sintomi neuropsichiatrici sembrano accusare un maggior numero di perseverazioni al test (Grafico 4.4).

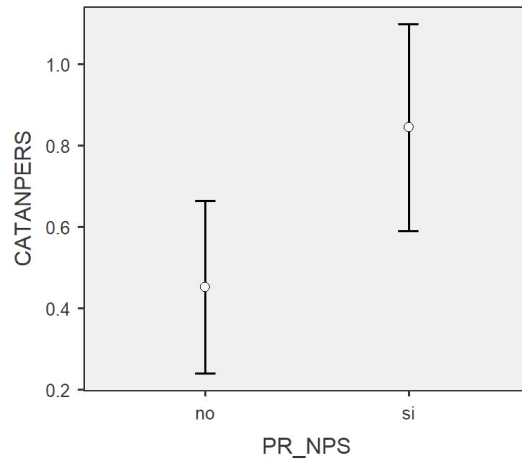


Grafico 4.4. Differenze nel numero di perseverazioni al Category Fluency Test in base alla presenza di sintomi neuropsichiatrici.

Nella corteccia dell'istmo destra la significatività ritrovata è relativa solo al fattore neuropsichiatrico ($F = 6.7807$, $p = .010$), con effetto debole ($t = -2.60$, $p = 0.010$, $d = .463$): in presenza di sintomi neuropsichiatrici sembra che il volume della zona sia maggiore (Grafico 4.5).

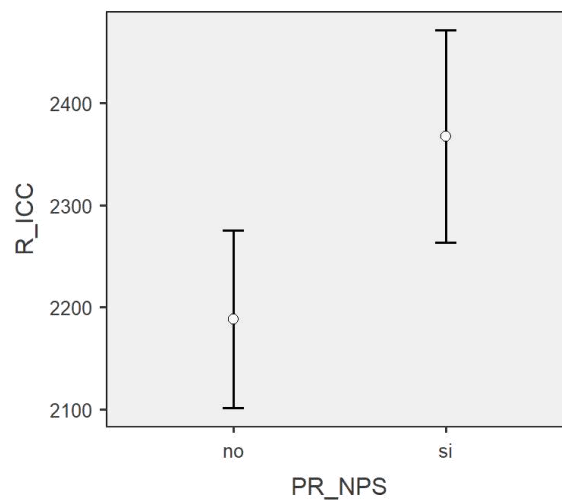


Grafico 4.5. Differenze di volume nell'istmo destro in base alla presenza di sintomi neuropsichiatrici

4.1.4.2. Il ruolo del declino cognitivo

Molti dei test neuropsicologici hanno identificato una maggior differenza dei punteggi nella presenza di declino cognitivo: al test di Logical Memory, nella rievocazione immediata si riscontrano significatività per il fattore di conversione, ($F = 5.13785$, $t = 2.27$ $p = .025$), con un effetto debole ($d = .408$) (Grafico 4.6). È stata identificata anche un effetto della covariata età ($F = 6.81115$, $p = .010$).

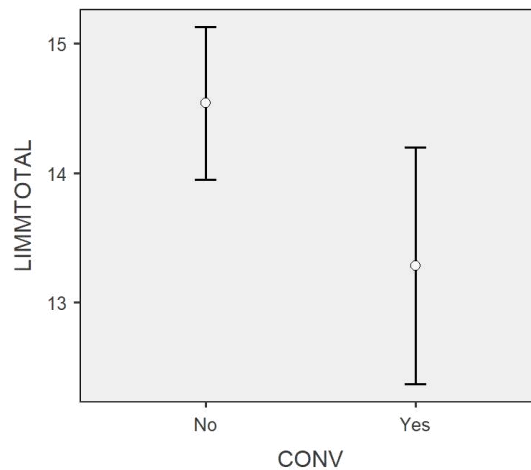


Grafico 4.6. Differenze ai punteggi di recupero immediato al Logical Memory Test in base al declino cognitivo

Nel recupero ritardato, le significatività sono da ricondurre di nuovo sia al fattore di conversione ($F = 5.2635$, $t = 2.29$, $p = .023$), con un effetto sempre debole ($d = .413$), sia all'età, ($F = 7.1125$, $p = 0.008$) (Grafico 4.7)

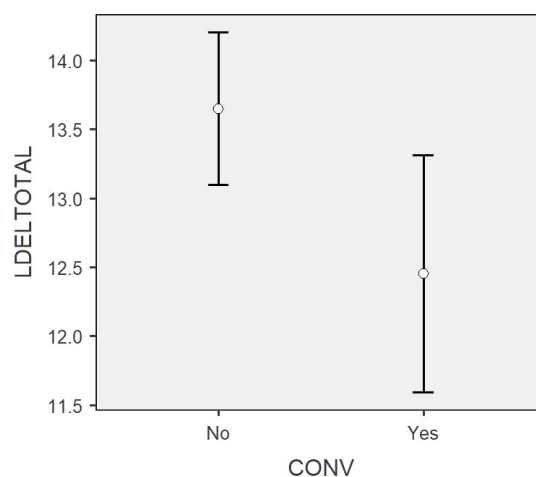


Grafico 4.7. Differenze nel recupero ritardato al Logical Memory Test in base al declino cognitivo

L'Auditory Verbal test, nel recupero immediato, presenta delle significatività relative alla conversione ($F = 6.8782$, $t = 2.62$, $p = .010$), con effetto debole ($d = .47$). Nei test *post hoc*, guardando alle interazioni, sono state rilevate significatività per la presenza di conversione in assenza di sintomi psichiatrici, confrontata al gruppo di controllo che non presenta nessuno dei due fattori, risulta significativa ($t = 2.722$, $p = .036$) e con effetto moderato ($d = .626$). (Grafico 4.8) È stata riscontrata una significatività anche per l'età ($F = 14.9111$, $p < .001$).

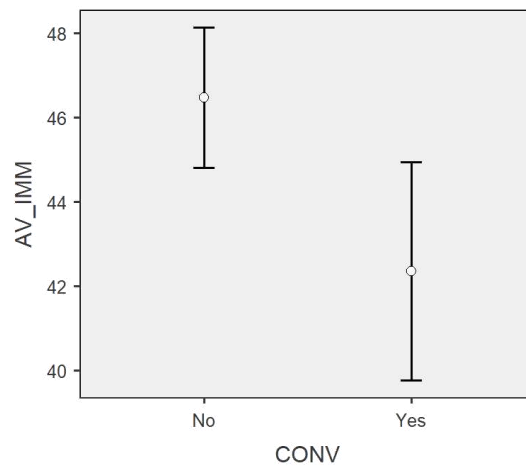


Grafico 4.8. Differenze nel fattore di conversione nel recupero immediato dell'Auditory Verbal Learning Test

Nell'ippocampo di sinistra, diversamente dall'emisfero destro, c'è una significatività esclusivamente per il fattore di conversione ($F = 7.7232$, $p = .006$), con effetto moderato ($d = .50$). Il volume dell'ippocampo nel gruppo di convertiti diminuisce drasticamente (Grafico 4.9). Una variazione significativa è attribuibile anche all'età ($F = 12.7869$, $p < .001$).

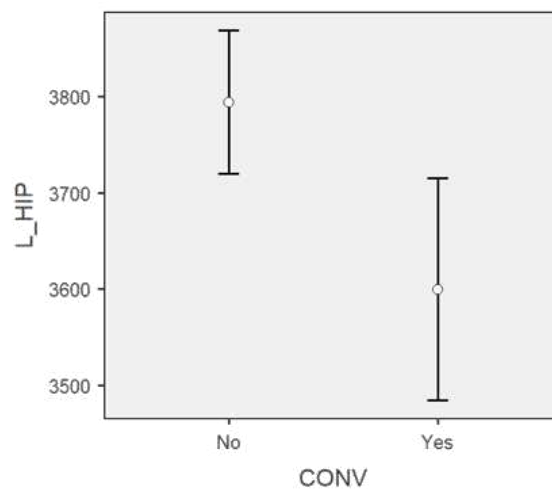


Grafico 4.9. Differenze nel volume dell'ippocampo di sinistra in base al declino cognitivo

L'amigdala destra ha una variazione significativa del suo volume nel fattore di conversione ($F = 6.11574$, $P = .014$), con effetto debole ($d = .445$), e anche nell'età ($F = 7.75303$, $p = .006$). (Grafico 4.10)

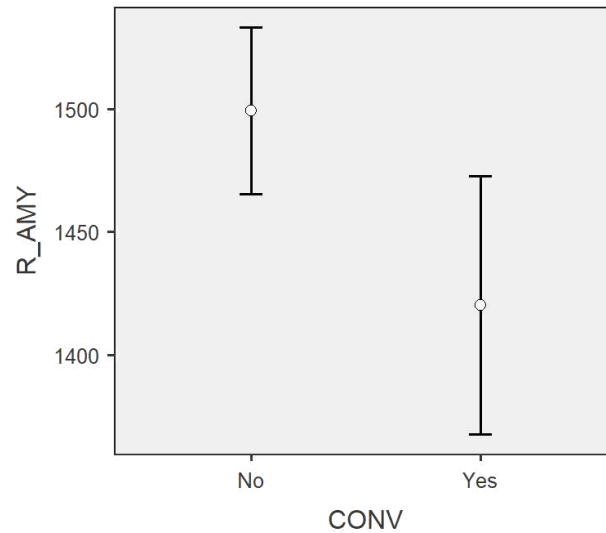


Grafico 4.10. Differenze nel volume dell'amigdala destra in base al declino cognitivo

Anche i volumi dell'amigdala sinistra mostrano significatività per conversione ($F = 5.4463$, $p = .021$) con effetto moderato ($d = .42.$), ed età ($F = 9.0128$, $p = .003$). (Grafico 4.11)

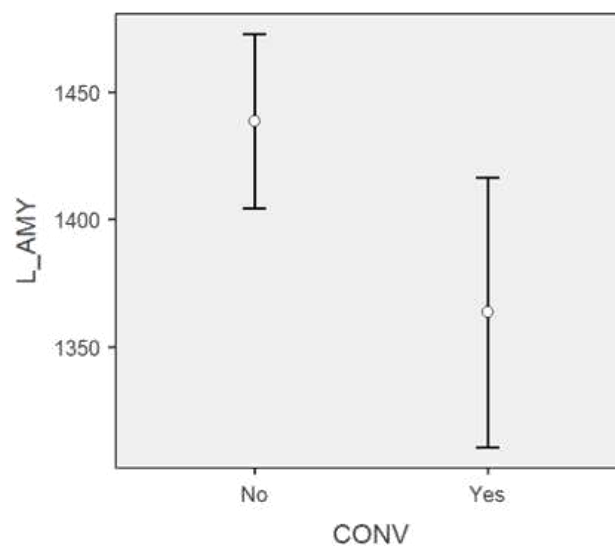


Grafico 4.11 Differenze nel volume dell'amigdala sinistra in base al declino cognitivo

Sono state rilevate variazioni nei punteggi riconducibili esclusivamente all'età del campione. Questa influenza è riscontrabile nei biomarcatori, tra cui tau totale ($p < .001$) e Neurofilament Light Chain ($p < .001$), così come nella neuropsicologia, nel Trail Making Test in entrambe le parti A e B ($p < .001$). Nel metabolismo, variazioni significative in base all'età del campione vengono riscontrare solo nella corteccia del cingolo bilaterale ($p = .017$).

4.1.4.3 Il contributo del sesso

La presenza di declino cognitivo e la presenza di sintomi neuropsichiatrici interagiscono a più riprese con il sesso del campione all'interno delle misurazioni: in particolare, il Neuropsychiatric Inventory Questionnaire presenta significatività nella varianza sia per il fattore neuropsichiatrico ($F = 136.74$, $p < .001$, $d = -2.08$), sia per un effetto del sesso ($F = 5.44$, $P = .021$), di debole intensità ($d = .42$): i confronti tra fattori risultano essere significativi principalmente per i punteggi dei soggetti maschili che presentano sintomi neuropsichiatrici ($t = -10.12$, $p < .001$, $d = 2.49$). (Grafico 4.12).

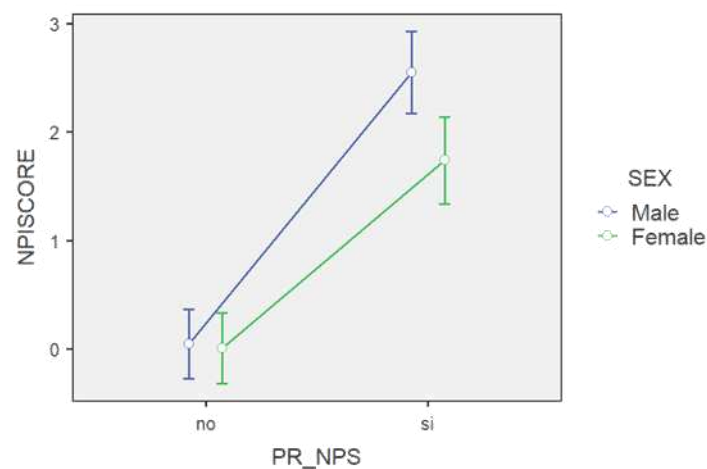


Grafico 4.12 Interazione tra sintomi neuropsichiatrici e sesso nel punteggio al Neuropsychiatric Inventory Questionnaire

Nell'Auditory Verbal Test, nella rievocazione immediata, è stata evidenziata una significatività per il sesso ($F = 19.43, p < .001$), con un effetto moderato-forte ($t = -4.41, p < .001, d = .788$) (Grafico 4.13)

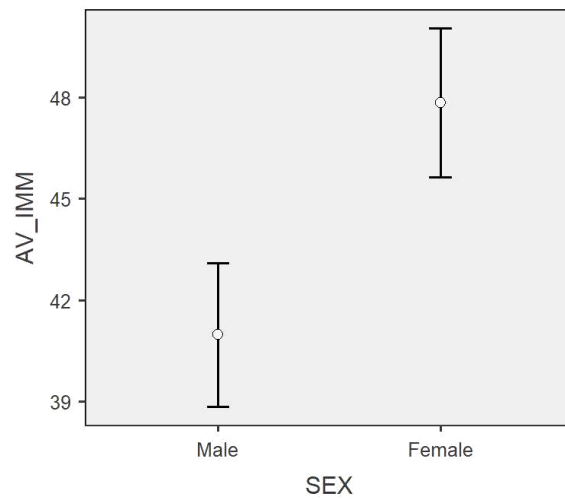


Grafico 4.13 Differenze nel punteggio di rievocazione immediata in base al sesso di appartenenza

La significatività nell'interazione del fattore di conversione insieme al sesso non risulta significativa ($F = 3.37, p = .068$): tuttavia dai confronti, i maschi con conversione, rispetto a maschi senza conversione, presentano una variazione significativa con un effetto forte ($t = 3.248, p = .008, d = .796$), anche rispetto alle donne senza conversione ($t = 5.329, p < .001, d = 1.259$). (Grafico 4.14)

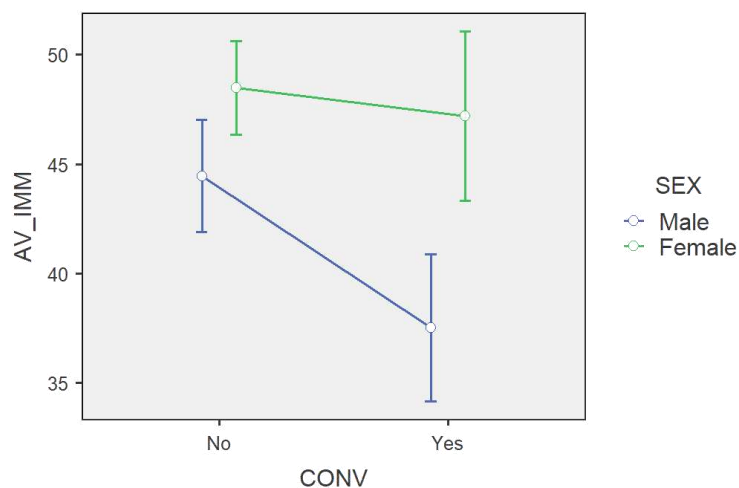


Grafico 4.14. Differenze nell'interazione tra sesso e declino cognitivo nel recupero immediato dell'Auditory Verbal Learning Test

Se viene considerata insieme al fattore neuropsichiatrico e al sesso anche il fattore di conversione, nonostante non sia significativo ($F = 0.0285$, $p = .866$), è possibile evidenziare la varianza significativa per il sesso maschile: se confrontati con donne che non presentano né declino, né sintomi neuropsichiatrici, sono riscontrabili forti effetti sia per maschi che presentano solo la conversione ($p = .001$, $d = -1.34$), sia per maschi che presentano sia conversione che sintomi neuropsichiatrici ($p = .002$, $d = -1.33$). L'effetto si ritrova anche nel confronto con donne che presentano sintomi neuropsichiatrici: i maschi che convertono hanno una varianza significativa ($p = .011$, $d = 1.188$), così come i maschi che presentano sia declino cognitivo che sintomi neuropsichiatrici ($p = .013$, $d = -1.17$). Dalla variazione dei punteggi è facilmente evidenziabile come le prestazioni al test siano molto più compromesse per i maschi rispetto alle donne (Grafico 4.15).

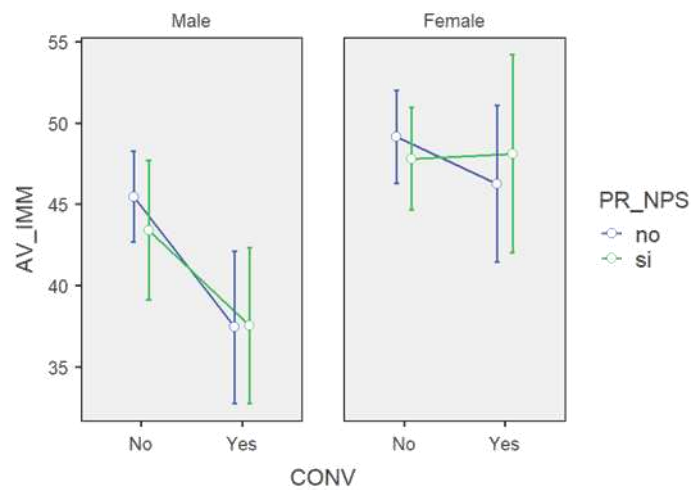


Grafico 4.15 Interazioni tra sesso, fattore di conversione e fattore neuropsichiatrico nella variazione dei punteggi al recupero immediato dell'Auditory Verbal Learning Test

Nella rievocazione ritardata presenta differenze significative per il sesso ($F = 11.76, p < 001$), con un effetto moderato ($d = .613$). (Grafico 4.16) È presente, inoltre, una significatività per l'età ($F = 6.18104, p = .014$)

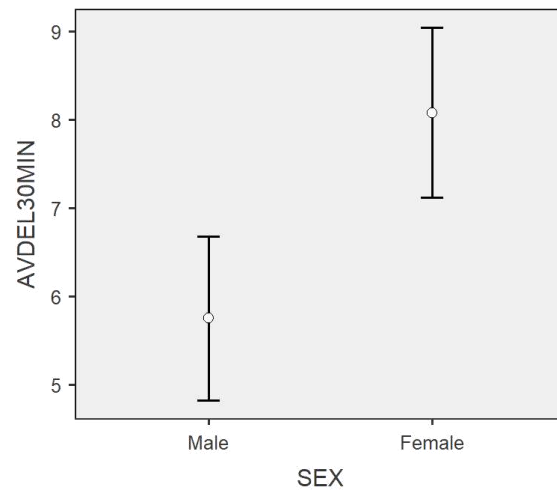


Grafico 4.16 Differenze di sesso nei punteggi all'Auditory Verbal Test in rievocazione ritardata

Nel punteggio di parole corrette al Category Fluency c'è un effetto di significatività per l'interazione tra conversione e sesso: ($F = 8.39, p = .004$): confrontandoli con maschi non convertiti, i maschi convertiti hanno un effetto significativo forte ($t = 3.49, p = .003, d = .85$). (Grafico 4.17)

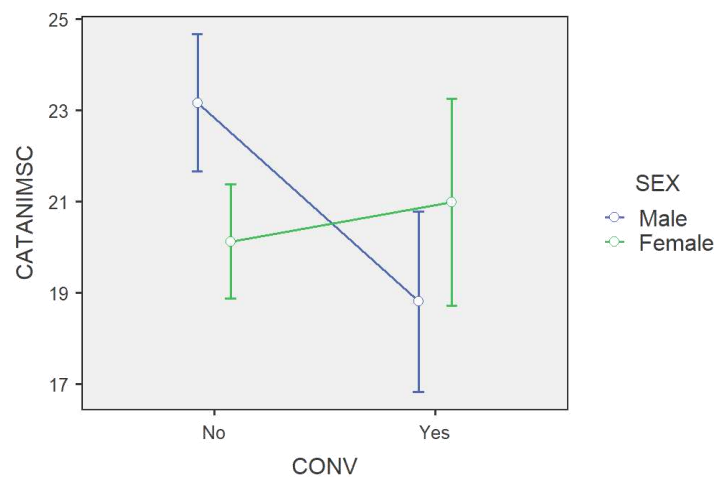


Grafico 4.17. Interazione tra il sesso e il declino cognitivo nei punteggi al Category Fluency Animals per le parole corrette

L'ippocampo destro ha una significatività per il sesso ($F = 13.08, p < .001$), con effetto moderato ($d = .65$): guardando alla conversione insieme al sesso, che non presenta tuttavia una significatività nel modello globale ($F = 0.0158, p = .900$), nei confronti post-hoc risulta significativo il confronto tra maschi senza conversione e femmine con conversione ($t = 4.88, p < .001, d = 1.31$). (Grafico 4.18)

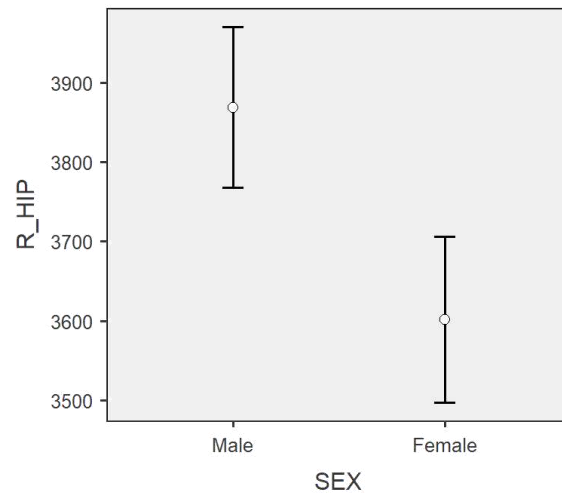


Grafico 4.18. Differenze di sesso nel volume dell'ippocampo destro.

La significatività dell'ippocampo di sinistra per il sesso ($F = 12.30, p < .001$), con effetti moderati ($t = 3.51, p < .001, d = .627$) (Grafico 4.19)

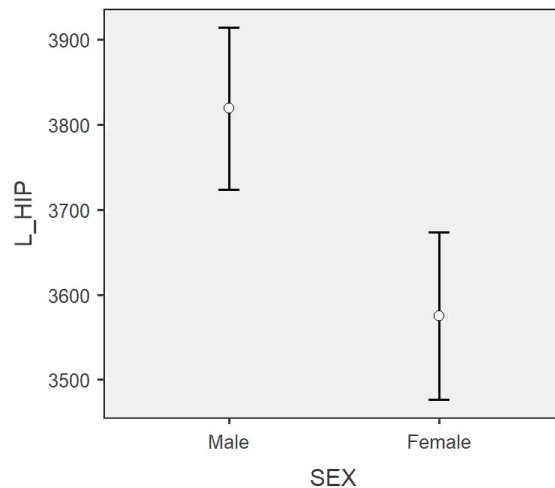


Grafico 4.19 Differenze di sesso nel volume dell'ippocampo di sinistra

Un contributo del sesso è stato ritrovato anche nell'amigdala destra ($F = 23.91, p < .001$) con intensità dell'effetto forte ($t = 4.89, p < .001, d = .87$). (Grafico 4.20)

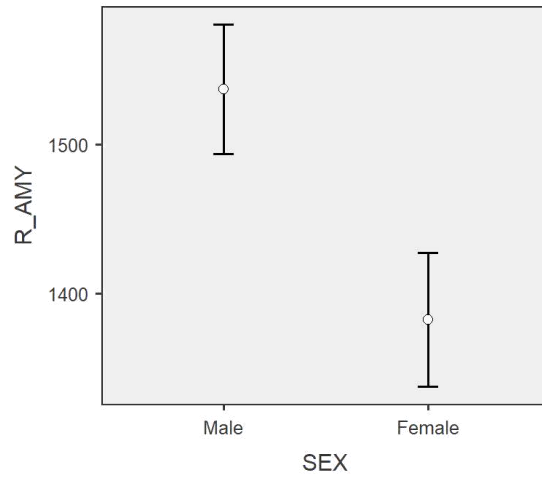


Grafico 4.20 Differenze di sesso nel volume dell'amigdala destra

Lo stesso tipo di significatività viene ritrovata nell'amigdala sinistra ($F = 20.43, p < .001$), anche in questo caso con effetto forte ($t = 4.52, p < .001, d = .80$). (Grafico 4.21)

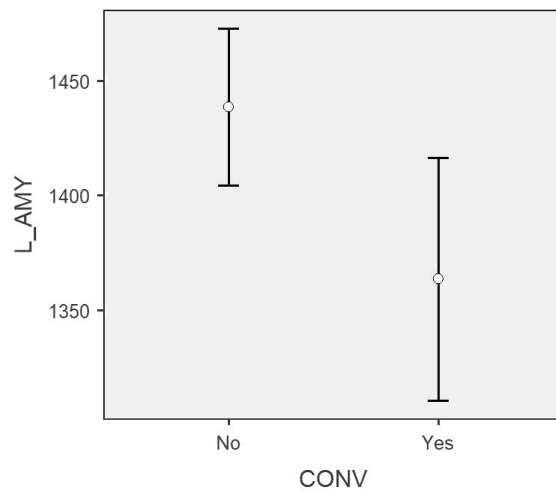


Grafico 4.21 Differenze di sesso nel volume dell'amigdala sinistra

L'istmo di destra ha una significatività per il sesso ($F = 4.20$, $p = .042$), con effetto debole ($t = 2.05$, $p = .042$, $d = .366$). (Grafico 4.22)

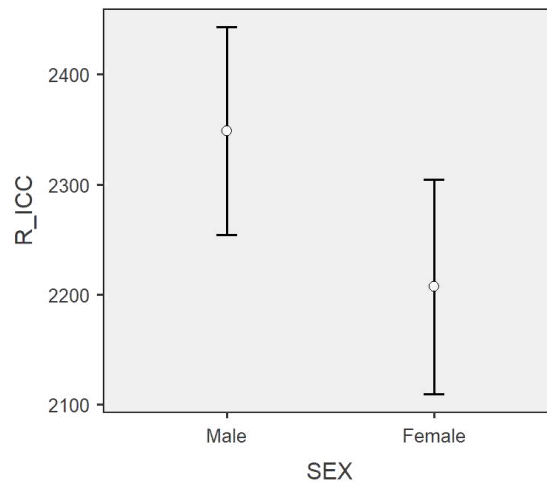


Grafico 4.22 Differenze di sesso nel volume della corteccia dell'istmo destra

Il precuneo destro presenta significatività solo per il fattore sesso ($F = 14.15$, $p > .001$), con effetto moderato ($t = 3.76$, $p < .001$, $d = .67$). (Grafico 4,23)

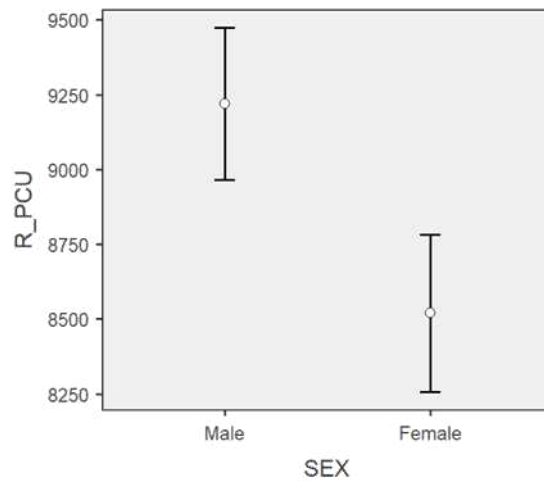


Grafico 4.23 Differenze di sesso nel volume del precuneo destro

Il cuneo destro, nonostante una significatività debole ($F = 6.48, p = .012$) ($t = 2.55, p = .012, d = .45$), sembra essere influenzato anch'esso dal sesso. (Grafico 4.24)

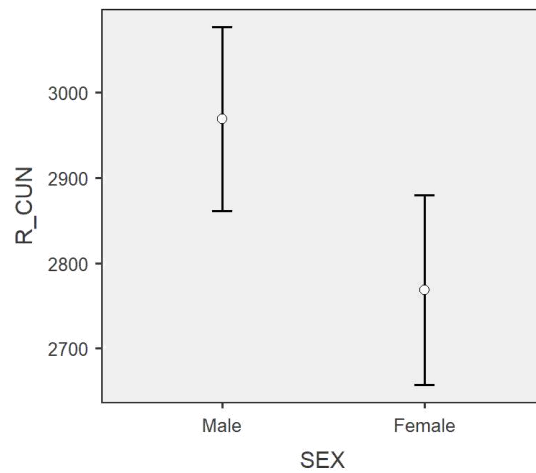


Grafico 4.24. Differenze di sesso nel volume del cuneo destro

Anche nella parte sinistra del cuneo il sesso risulta significativo ($F = 10.89, p = .001$), con intensità dell'effetto moderata ($t = 3.30, p = .001, d = .59$). (Grafico 4.25)

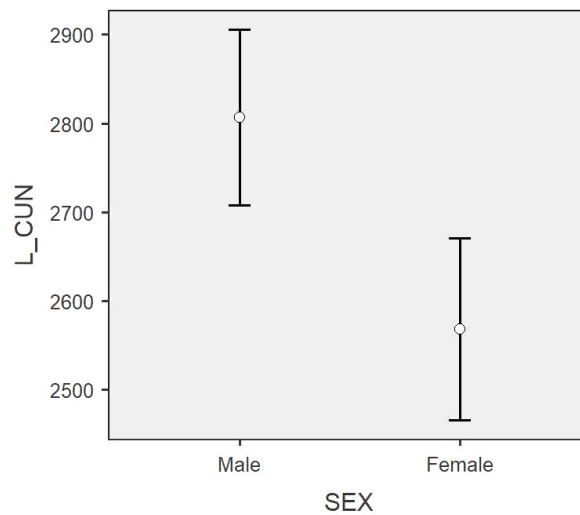


Grafico 4.25 Differenze di sesso nel volume del cuneo sinistro

La corteccia entorinale destra presenta significatività per il sesso ($F = 16.45, p < .001$) con intensità moderata ($t = 4.06, p < .001, d = .725$) (Grafico 4.26).

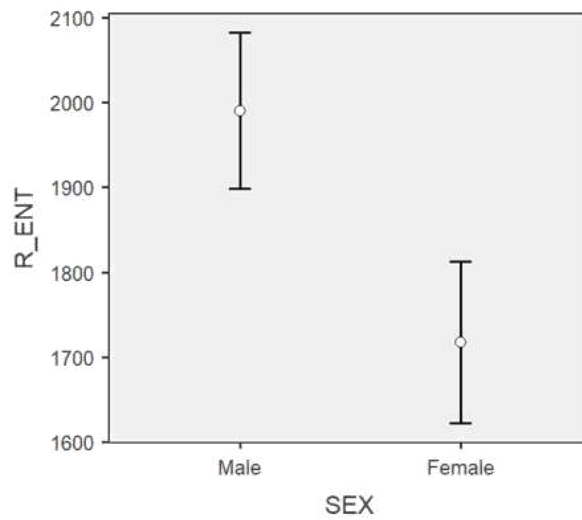


Grafico 4.26 Differenze di sesso nel volume della corteccia entorinale destra

Uguualmente, nella corteccia entorinale sinistra il sesso influisce nella varianza ($F = 27, 77, p < .001$), con un effetto forte ($t = 5.27, p < .001, d = .94$) (Grafico 4.27).

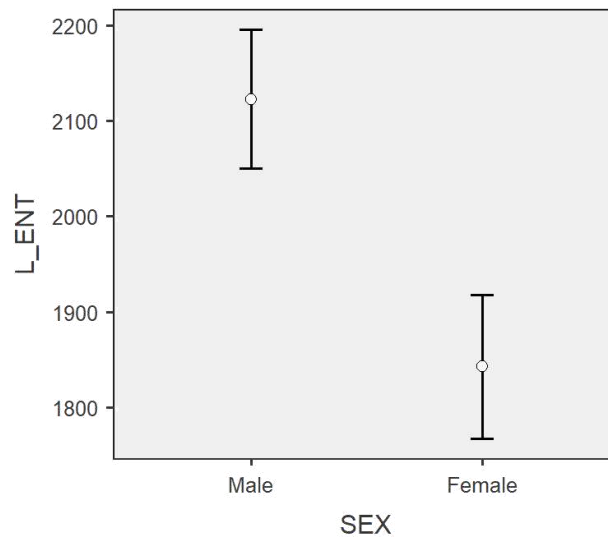


Grafico 4.27 Differenze di sesso nel volume della corteccia entorinale sinistra

Nella sostanza grigia (Grafico 4.28) c'è una significatività in base al sesso ($F = 44.36, p < .001$), che risulta di intensità forte ($t = 6.66, p < .001, d = 1.19$). È presente anche un effetto dell'età ($F = 12.54, p < .001$).

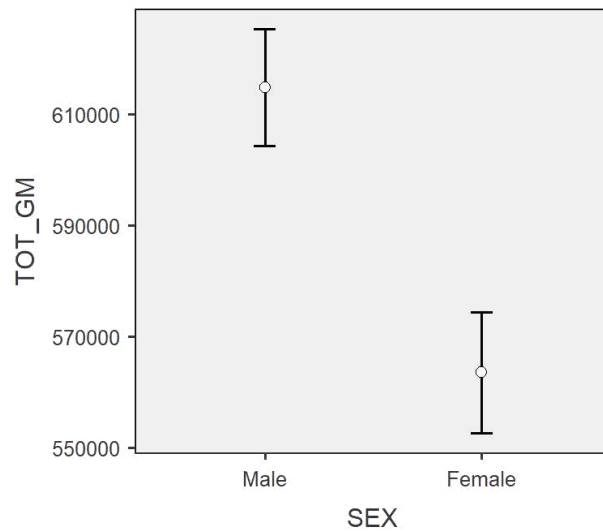


Grafico 4.28 Differenze di sesso nel volume totale di sostanza grigia

La significatività è presente anche così come nel liquido cerebrospinale ($F = 12,08, p < .001$), con un effetto più moderato ($t = 3.48, p < .001, d = .62$) (Grafico 4.29). Anche in questo caso, l'età è risultata influente nella variazione dei punteggi ($F = 14.52, p < .001$).

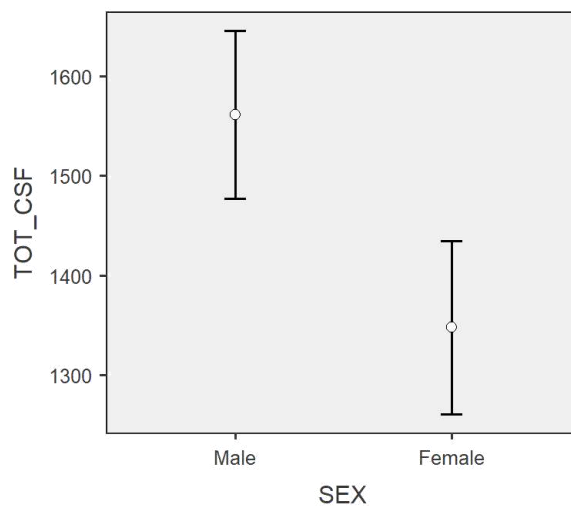


Grafico 4.29 Differenze di sesso nel volume totale di liquido cerebrospinale

Il sesso è significativo anche per la sostanza bianca ($F = 48.11$, $p < .001$), con intensità dell'effetto forte ($t = 6.94$, $p < .001$, $d = 1.24$) (Grafico 4.30). La significatività viene confermata anche per l'età ($F = 7.88$, $p = .006$)

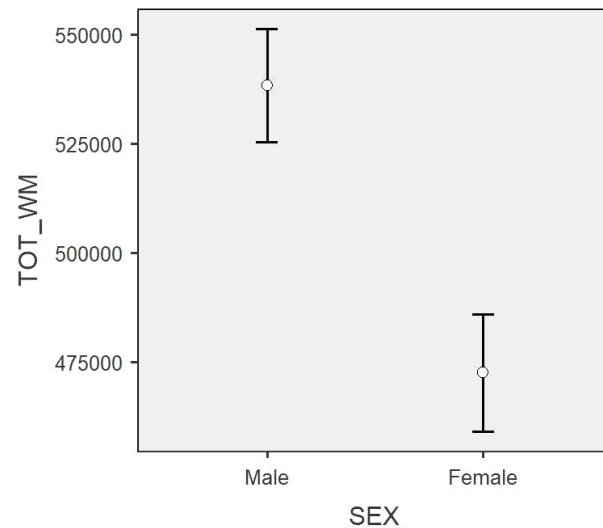


Grafico 4.30 Differenze di sesso nel volume totale di sostanza bianca

Il giro angolare sinistro presenta significatività per il sesso ($F = 6.99$, $p = .009$), con intensità debole ($t = -2.64$, $p = .009$, $d = .47$). Significativa è anche la sua interazione per il fattore di conversione ($F = 9.84$, $p = .002$): il confronto significativo, con un forte effetto, è quello che confronta i maschi con conversione e le femmine con conversione ($t = -3.460$, $p = .004$, $d = 1.026$). (Grafico 4.31)

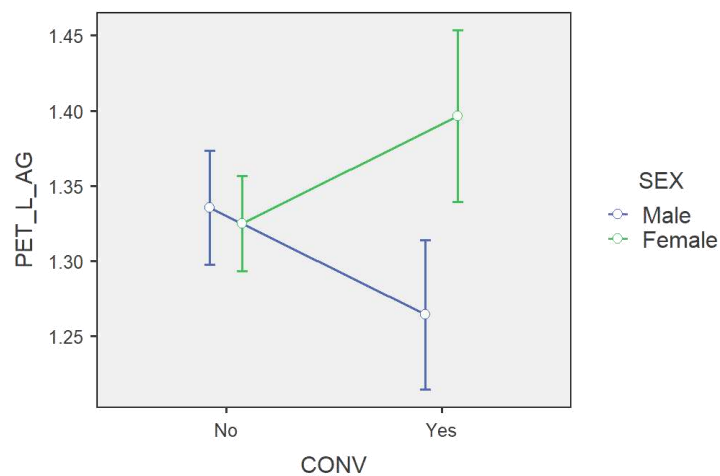


Grafico 4.31 Interazione tra sesso e declino cognitivo nel metabolismo del giro angolare sinistro

Anche il metabolismo del giro angolare destro varia in modo significativo in base al sesso ($F = 8.06$, $p = .005$), con intensità debole ($t = -2.84$, $p = .005$, $d = .50$) e in base all'interazione di quest'ultimo con il fattore di conversione ($F = 12.85$, $p < .001$): l'effetto più forte è il confronto tra donne convertite e maschi convertiti a declino cognitivo ($t = -3.845$, $p < .001$, $d = 1.141$). (Grafico 4.32)

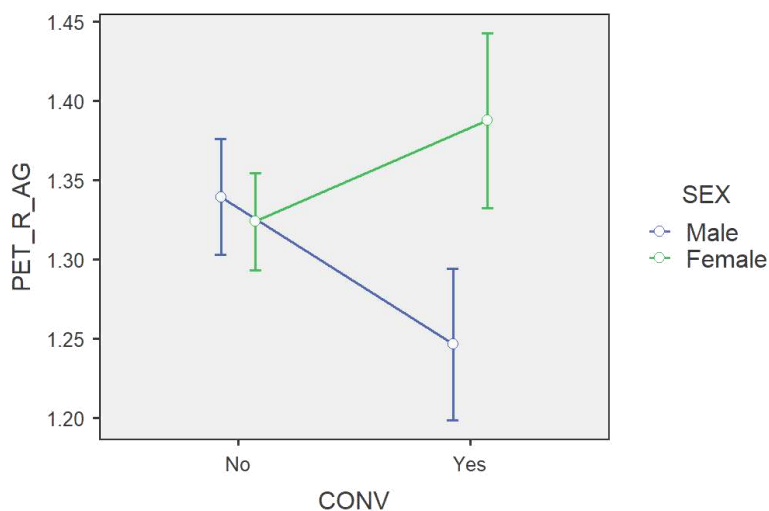


Grafico 4.32 Interazione tra sesso e declino cognitivo nel metabolismo del giro angolare destro

Nel giro temporale inferiore medio di sinistra il metabolismo varia in modo significativo in base al sesso ($F = 5.21$, $p = .024$), con effetto molto debole ($t = -2.28$, $p = .024$, $d = .40$), e nel fattore di interazione tra conversione e sesso ($F = 6.45$, $p = .012$), ritrovando significativo il confronto tra maschi con declino e femmine con declino ($t = -2.88$, $p = .023$, $d = .85$). (Grafico 4.33)

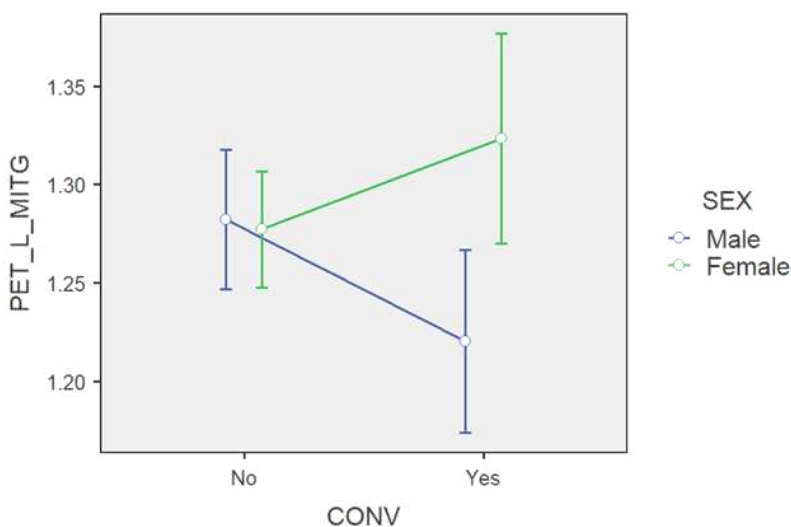


Grafico 4.33. Interazione tra sesso e declino cognitivo nel metabolismo del giro temporale inferiore medio di sinistra

Le rimanenti significatività per il sesso sono descritte in Tabella 4.13.

Tabella 4.13. Significatività per il sesso.

Dati	F	t	p	d
Giro paraippocampale di destra	5.0572	2.25	.026	.40
Corteccia del cingolo posteriore sinistra	4.3100	2.08	.039	.37
Precuneo sinistro	7.13672	2.67	.008	.47
Tau totale nel liquido cerebrospinale	4.30047	-2.07	.040	.38
Tau fosforilata nel liquido cerebrospinale	5.5131	-2.35	.020	.42

4.2. Discussione

L'effetto dei biomarcatori nelle popolazioni con declino cognitivo e sintomi neuropsichiatrici è un argomento elettivo negli ultimi anni, e in letteratura è stato evidenziato a più riprese il legame tra valori anomali dei biomarcatori in popolazioni cliniche che sono andate incontro a declino cognitivo insieme alla severità dei sintomi neuropsichiatrici (Babudal et al., 2017, Banning et al., 2020).

Studi recenti hanno trovato una relazione tra NPS e declino cognitivo: tuttavia, la presenza di valori anomali di biomarcatori non sembra accompagnare la validità del dato riguardante la compresenza di sintomi psichiatrici e declino cognitivo, ipotizzando che possano essere dovuti a due processi differenti e paralleli (Spampinato et al., 2024).

Dalle indagini svolte in questo studio, non sono però state rilevate relazioni tra i biomarcatori e il declino cognitivo, né sono state riscontrate significatività nelle differenze medie del gruppo che presenta sintomi neuropsichiatrici.

Inoltre, la relazione tra il fattore di conversione e il punteggio al test NPI-Q non risulta essere significativa, portando a considerare la presenza del declino cognitivo non spiegabile dalla presenza di disturbi neuropsichiatrici.

Tuttavia, l'interazione tra i due fattori risulta essere rilevante in alcune misure, portando a variazioni dei punteggi e a profili più gravi di compromissione. Infatti, la presenza di declino cognitivo, unita alla presenza di sintomi neuropsichiatrici, influisce in modo considerevole nel volume dell'ippocampo di destra, portando a riduzioni di volume maggiori rispetto alla presenza di uno solo dei fattori: il coinvolgimento dell'ippocampo in disturbi di tipo neuropsichiatrico, oltre al declino cognitivo, è stato osservato in lavori recenti (Kim et al., 2022). L'ippocampo oltre ad avere una forte componente relativa alla memoria e all'orientamento, ha importanti collegamenti con il sistema limbico ed è coinvolto nella modulazione di stati emozionali e ansiosi (Shi et al., 2023). Tuttavia, per questi ultimi non è da sottostimare l'intervento di altri percorsi patologici, come ad esempio quelli legati ai neurotrasmettitori (Chen et al., 2021).

La corteccia entorinale è uno dei principali target del declino cognitivo e risulta essere coinvolta nei processi patologici ancora prima della percezione soggettiva della compromissione cognitiva (Igarashi et al., 2022): tuttavia non sono stati trovati variazioni dei punteggi significativi nell'interazione con il fattore di conversione, ma solo nelle differenze tra sessi. Le femmine risultano avere volumi in questa zona minori rispetto agli uomini in generale, ed è stata ritrovata una differenza a livello di sesso anche nell'ippocampo bilaterale e nei volumi totali. Questo è confermato dalle differenze di base sul volume intracranico tra maschi e femmine che sono state ritrovate in letteratura (Grant et al., 1987).

I volumi dell'amigdala si riducono in modo considerevole in presenza di declino cognitivo: è risaputo come l'amigdala sia uno dei primi target dei grovigli neurofibrillari dovuti alla tau ed è fortemente connessa all'ippocampo, e la presenza di grovigli neurofibrillari è legata non solo ad un peggior funzionamento cognitivo, ma anche qui all'espressione della sintomatologia neuropsichiatrica (Tissot et al., 2021).

Non sono osservate tuttavia interazioni con i sintomi neuropsichiatrici: l'unica interazione che emerge con i sintomi neuropsichiatrici è relativa ad una differenza, già significativa di per sé, tra i volumi di maschi e femmine a livello dell'amigdala bilaterale, nonostante ci siano studi in cui le differenze volumetriche non vengono rilevate tra i sessi (Sambuco, 2021).

Un'altra tendenza interessante è relativa ai punteggi al Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, i maschi risultano avere severità maggiore rispetto alle donne per i disturbi neuropsichiatrici, con punteggi più elevati. Studi passati, però, sembra che non abbiano trovato differenze di sesso nelle manifestazioni neuropsichiatriche (Tao et al.,2018)

In neuropsicologia un dato di rilevanza può essere come i punteggi al Mini Mental State Examination, in presenza di sintomi neuropsichiatrici tendano ad essere migliori rispetto alla sola conversione, evidenziando come la presenza di sintomi neuropsichiatrici non porti ad un livello di compromissione peggiore, ma che il declino cognitivo basti a spiegare il grado di compromissione spiegato dal test: è risaputo come il Mini Mental sia uno dei test più sensibili a valutare la cognizione del soggetto in declino cognitivo, e un recente studio aveva provato a valutarne la sensibilità per i sintomi psichiatrici, non ottenendo particolari risultati in proposito (Korsnes et al., 2020).

Un altro effetto simile è quello relativo al test dell'orologio in disegno spontaneo, che riporta lo stesso andamento e confermando come il declino da solo porti a performance peggiori al test rispetto all'interazione tra i fattori. Inoltre, non risulta essere correlato in modo significativo all'età, nonostante in letteratura ci siano evidenze che il punteggio a questo test tenda a diminuire in funzione dell'invecchiamento (Cahn & Kaplan, 1997).

La semplice presenza di declino cognitivo porta a profili più compromessi anche in altre misure: il Logical Memory è stato identificato in passato come un test particolarmente sensibile per andare a differire tra declino cognitivo lieve e malattia di Alzheimer conclamata (Rabin et al., 2009): i dati analizzati rispettano l'andamento negativo della conversione, confermando come il declino cognitivo spieghi parte dei punteggi al test (Wilson & Kaszniak, 1986), tenendo tuttavia anche in considerazione una parte di relazione relativa all'età, come riportato da Sinnet & Holen (1999). I punteggi al test, sia in immediato che in ritardato, scendono considerevolmente con la presenza di declino cognitivo.

Anche i punteggi all'Auditory Verbal Test sia in rievocazione immediata che dopo 30 minuti dipendono dalla conversione in declino cognitivo, con una diminuzione dei punteggi in presenza di conversione, confermando la sua sensibilità nel riconoscimento delle prime fasi della malattia di Alzheimer (Bigler, Rosa et al., 1989; Andersson et al., 2006). Di particolare rilevanza sono state le differenze ai punteggi dell'Auditory Verbal, sia immediato che ritardato, in base al sesso di appartenenza.

È stato riscontrato da ricerca precedenti come le donne siano tendenzialmente più brave nelle prestazioni di apprendimento di parole (de Frias et al., 2006; van Hooren et al., 2007), anche se i risultati rimangono ancora alquanto controversi (Li & Singh, 2015). I risultati ottenuti tuttavia confermano una maggior performance per le femmine rispetto ai maschi, e in presenza di conversione, le performance maschili calano più repentinamente dei punteggi femminili.

Un altro punteggio che varia considerevolmente in base al sesso è il numero di parole corrette al Category Fluency Test, con una peggior performance in seguito a declino cognitivo degli uomini, mentre il sesso femminile sembra non andare incontro a particolari compromissioni: questo può far pensare ad un miglior modo di utilizzare le capacità di recupero semantico delle donne nei compiti verbali (Weiss et al., 2006).

Ci sono misure definite dal solo coinvolgimento dei sintomi neuropsichiatrici all'interno delle modificazioni cerebrali e funzionali: uno dei volumi cerebrali la cui riduzione di volume sembra essere a carico del solo disturbo neuropsichiatrico è la corteccia dell'istmo, che fa parte della corteccia del cingolo ed è una zona di transizione tra la corteccia del cingolo e il giro paraippocampale. È impiegata in processi mnemonici, emozionali e la sua compromissione in termini volumetrici è risultata associata a sintomi depressivi, specialmente nell'emisfero destro (McLaren et al., 2016). I risultati ottenuti evidenziano un maggior volume della regione in presenza di sintomi neuropsichiatrici, risultati che in letteratura non trovano riscontri, in quanto l'istmo risulta coinvolto nel fenotipo amnestico della malattia di Alzheimer in termini di atrofia e riduzione del volume (Yang et al., 2019) e non ad un suo aumento.

Inoltre, l'unico dato di neuropsicologia direttamente collegato alla presenza di disturbi neuropsichiatrici è il numero di perseverazioni al Category Fluency Animals, un dato che tuttavia non trova ancora riscontro in letteratura.

Nella compromissione dei volumi di cuneo e precuneo risultano esserci variazioni nel volume solo in base al sesso, con un maggior volume di base per i soggetti di sesso maschile. Non è stata riscontrata una significatività per i fattori di conversione o relativi ai sintomi neuropsichiatrici: infatti, da studi passati non sembra che zone come il precuneo siano legate a declino cognitivo, nemmeno in termini di atrofia (Bailly et al., 2015).

Negli indici metabolici, le differenze di sesso insieme alla conversione risultano essere di tipo positivo per il sesso femminile e di tipo negativo per il sesso maschile: zone come il giro angolare e il giro temporale inferiore

medio di sinistra presentano, in presenza di conversione, metabolismi opposti per i due sessi, con un'aumento per il sesso femminile e una riduzione per il sesso maschile.

Una riduzione di volume nel giro temporale inferiore medio, nella malattia di Alzheimer, è stata definita come un ottimo biomarcatore per predire un declino a malattia di Alzheimer (Convit et al., 2000), presente soprattutto nei tipi di Mild Cognitive Impairment di tipo amnestico (Butts et al., 2022).

Il giro angolare e il giro temporale inferiore medio hanno inoltre un forte coinvolgimento nel linguaggio verbale e scritto e nella semantica (Jarret et al., 2022; Kim et al., 2022): si potrebbe pensare, a tal proposito, come un maggior metabolismo in quelle zone possa essere il motivo per cui le performance ai test di richiamo semantico delle femmine sono migliori di quelle degli uomini, come presentato precedentemente nell'Auditory Verbal Learning Test e nel Category Fluency Animals, e che queste differenze possano rappresentare una sorta di "riserva cognitiva" funzionale. Tuttavia, il dato richiede ulteriori rilevazioni e analisi per poter essere verificato.

Vanno presi in considerazione i limiti della ricerca eseguita per poter dare spunti ulteriori alla ricerca in questo senso. Innanzitutto, il campione disponibile per lo studio non aveva un giusto bilanciamento tra soggetti di controllo e soggetti con declino cognitivo o con disturbi neuropsichiatrici. Inoltre, alcune delle variabili presenti nel campione non erano distribuite normalmente, portando le analisi a non rilevare significatività o modelli utili relativi a quelle misure. Bisognerebbe replicare gli studi selezionando un campione più vasto in termini di gruppo sperimentale.

Le analisi effettuate sono state svolte con lo scopo di andare ad indagare, nelle misure disponibili, il contributo globale di un profilo compromesso in senso cognitivo e comportamentale, in quanto il campione presentava disturbi neuropsichiatrici molto lievi, e con la presenza di solo alcuni dei sintomi indagati dal Neuropsychiatric Inventory Questionnaire. Avere sintomi lievi, tuttavia, comporta anche il rischio che le misure utilizzate per misurarne l'influenza non siano così sensibili da rilevarne gli effetti.

Le alternative possono essere quelle di selezionare un campione di riferimento con sintomi più severi e più numerosi, oppure sviluppare nuove strategie di rilevazione per i sintomi lievi, basandosi sui processi coinvolti.

4.3. Conclusioni

Stando ai risultati ottenuti, nonostante non sia emersa una correlazione tra declino cognitivo e disturbi neuropsichiatrici nel campione di riferimento, e non ci sia un'effetto degli stessi sui biomarcatori, i due fattori interagiscono nello spiegare maggiori compromissioni in regioni come l'ippocampo di destra. Si potrebbe ipotizzare un ruolo della regione nella manifestazione dei sintomi neuropsichiatrici in concomitanza del declino cognitivo dato che in letteratura viene confermato dal fatto che l'area sia impiegata non solo in processi mnemonici, ma anche in comportamenti di tipo ansioso (Shi et al., 2023), e questo potrebbe essere un riscontro da considerare per un miglior inquadramento della manifestazione neuropsichiatrica nella malattia di Alzheimer.

L'interazione tra declino cognitivo e disturbi neuropsichiatrici risulta confermata anche nella performance al test dell'orologio nel disegno spontaneo, comportando una diminuzione dei punteggi. Al contrario, la stessa interazione risulta significativa nel punteggio del Mini Mental State Examination, con tendenza opposta. Infatti, i sintomi neuropsichiatrici hanno un'influenza positiva sulla performance cognitiva, rispetto alla sola presenza di declino cognitivo. Questo dato risulta essere interessante per successive indagini. Altri dati che andrebbero indagati ulteriormente sono legati all'influenza esclusiva dei disturbi neuropsichiatrici, e sono l'aumento di volume nell'istmo destro e la maggior frequenza di perseverazioni al Category Fluency Test.

In ultima analisi, è interessante guardare alla variazione delle misure in funzione del sesso di appartenenza: oltre a differenze morfologiche di base, sono emerse compromissioni maggiori sia nel Category Fluency Test nel punteggio delle parole corrette in presenza di declino cognitivo, sia nei punteggi all'Auditory Verbal Learning Test. Una maggior compromissione, in presenza di declino, è stata riscontrata anche nel metabolismo di zone come il giro angolare e il giro temporale inferiore medio, più compromesse nei maschi rispetto alle donne. Sarebbe da indagare se ci possa essere una correlazione tra queste differenze metaboliche e le diverse performance cognitive. I dati più interessanti ai fini di questa ricerca, tuttavia, sono la maggior severità nel punteggio al Neuropsychiatric Inventory Questionnaire e il maggior volume della corteccia dell'istmo nel sesso maschile: anche in questo caso, si potrebbe approfondire la rilevanza di quest'area nella manifestazione dei sintomi neuropsichiatrici, essendo stata già indagata nella manifestazione dei sintomi neuropsichiatrici di tipo depressivo (Yang et al., 2019).

Bibliografia

- Aalten, P., de Vugt, M. E., Jaspers, N., Jolles, J., & Verhey, F. R. (2005). The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: findings from the two-year longitudinal Maasbed study. *International journal of geriatric psychiatry*, 20(6), 523–530. <https://doi.org/10.1002/gps.1316>
- Ainslie, N.K. & Murder, R.A (1993). Effect of education on the clock drawing dementia seen in non-demented elderly persons. *Journal of the American Geriatric Society*, 41, 249-252
- Alexander, G., Hanna, A., Serna, V., Younkin, L., Younkin, S., & Janus, C. (2011). Increased aggression in males in transgenic Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Behavioural brain research*, 216(1), 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.07.016>
- Alzheimer, A. (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und phychish-Gerichtliche Medizin, (Berlin)*. 64: 146–148.
- American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Andel, R., Crowe, M., Pedersen, N. L., Mortimer, J., Crimmins, E., Johansson, B., & Gatz, M. (2005). Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 60(5), P251–P258. <https://doi.org/10.1093/geronb/60.5.p251>
- Andersson, C., Lindau, M., Almkvist, O., Engfeldt, P., Johansson, S. E., & Eriksson Jonhagen, M. (2006). Identifying patients at high and low risk of cognitive decline using Rey Auditory Verbal Learning Test among middle-aged memory clinic outpatients. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 21(4), 251–259. <https://doi.org/10.1159/000091398>

Antonell, A., Tort-Merino, A., Ríos, J., Balasa, M., Borrego-Écija, S., Auge, J. M., Muñoz-García, C., Bosch, B., Falgàs, N., Rami, L., Ramos-Campoy, O., Blennow, K., Zetterberg, H., Molinuevo, J. L., Lladó, A., & Sánchez-Valle, R. (2020). Synaptic, axonal damage and inflammatory cerebrospinal fluid biomarkers in neurodegenerative dementias. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 16(2), 262–272.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.09.001>

Apostolova, L. G., Akopyan, G. G., Partiali, N., Steiner, C. A., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., Dinov, I. D., Toga, A. W., Cummings, J. L., & Thompson, P. M. (2007). Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 24(2), 91–97.

<https://doi.org/10.1159/000103914>

Ashton, N. J., Leuzy, A., Lim, Y. M., Troakes, C., Hortobágyi, T., Höglund, K., Aarsland, D., Lovestone, S., Schöll, M., Blennow, K., Zetterberg, H., & Hye, A. (2019). Increased plasma neurofilament light chain concentration correlates with severity of post-mortem neurofibrillary tangle pathology and neurodegeneration. *Acta neuropathologica communications*, 7(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0649-3>

Auriacombe, S., Helmer, C., Amieva, H., Berr, C., Dubois, B., & Dartigues, J. F. (2010). Validity of the free and cued selective reminding test in predicting dementia: the 3C study. *Neurology*, 74(22), 1760–1767. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181df0959>

Babulal, G. M., Stout, S. H., Head, D., Holtzman, D. M., Fagan, A. M., Morris, J. C., & Roe, C. M. (2017). Neuropsychiatric Symptoms and Alzheimer's Disease Biomarkers Predict Driving Decline: Brief Report. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 58(3), 675–680.

<https://doi.org/10.3233/JAD-170067>

Bachman, D. L., Wolf, P. A., Linn, R., Knoefel, J. E., Cobb, J., Belanger, A., D'Agostino, R. B., & White, L. R. (1992). Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer

type in the Framingham Study. *Neurology*, 42(1), 115–119.

<https://doi.org/10.1212/wnl.42.1.115>

Bailly, M., Destrieux, C., Hommet, C., Mondon, K., Cottier, J. P., Beaufils, E., Vierron, E., Vercouillie, J., Ibazizene, M., Voisin, T., Payoux, P., Barré, L., Camus, V., Guilloteau, D., & Ribeiro, M. J. (2015). Precuneus and Cingulate Cortex Atrophy and Hypometabolism in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: MRI and (18)F-FDG PET Quantitative Analysis Using FreeSurfer. *BioMed research international*, 2015, 583931.

<https://doi.org/10.1155/2015/583931>

Baker, L. D., Cross, D. J., Minoshima, S., Belongia, D., Watson, G. S., & Craft, S. (2011). Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Archives of neurology*, 68(1), 51–57. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.225>

Ballard, C., Gray, A., & Ayre, G. (1999). Psychotic symptoms, aggression and restlessness in dementia. *Revue neurologique*, 155 Suppl 4, S44–S52.

Ballatore, C., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (2007). Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 8(9), 663–672.

<https://doi.org/10.1038/nrn2194>

Balthazar, M. L., Pereira, F. R., Lopes, T. M., da Silva, E. L., Coan, A. C., Campos, B. M., Duncan, N. W., Stella, F., Northoff, G., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2014). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. *Human brain mapping*, 35(4), 1237–1246.

<https://doi.org/10.1002/hbm.22248>

Banning, L. C. P., Ramakers, I. H. G. B., Köhler, S., Bron, E. E., Verhey, F. R. J., de Deyn, P. P., Claassen, J. A. H. R., Koek, H. L., Middelkoop, H. A. M., van der Flier, W. M., van der

Lugt, A., Aalten, P., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, & Parelsnoer Institute Neurodegenerative Diseases study group (2020). The Association Between Biomarkers and Neuropsychiatric Symptoms Across the Alzheimer's Disease Spectrum. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 28(7), 735–744. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.01.012>

Banno, K., Nakaaki, S., Sato, J., Torii, K., Narumoto, J., Miyata, J., Hirono, N., Furukawa, T. A., Mimura, M., & Akechi, T. (2014). Neural basis of three dimensions of agitated behaviors in patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10, 339–348. <https://doi.org/10.2147/NDT.S57522>

Bartus, R. T., Dean, R. L., 3rd, Beer, B., & Lippa, A. S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science (New York, N.Y.)*, 217(4558), 408–414. <https://doi.org/10.1126/science.7046051>

Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., Martins, R. N., ... Dominantly Inherited Alzheimer Network (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, 367(9), 795–804. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753>

Battersby, W.S., Bender, M.B., Pollack, M. & Khan, R.L. (1956). Unilateral “spatial agnosia” (“inattention”) in patients with cerebral lesions. *Brain*, 79, 68-93

Baudier, J., & Cole, R. D. (1987). Phosphorylation of tau proteins to a state like that in Alzheimer's brain is catalyzed by a calcium/calmodulin-dependent kinase and modulated by phospholipids. *The Journal of biological chemistry*, 262(36), 17577–17583.

- Beard, C. M., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Kurland, L. T., & Kokmen, E. (1998). Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease: a case-control study in Rochester, Minnesota, 1980 through 1984. *Mayo Clinic proceedings*, 73(10), 951–955.
<https://doi.org/10.4065/73.10.951>
- Bell-McGinty, S., Podell, K., Franzen, M., et al. (2002). Standard measures of executive function in predicting instrumental activities of daily living in older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 828-834.
- Benoit, M., Dygai, I., Migneco, O., Robert, P. H., Bertogliati, C., Darcourt, J., Benoliel, J., Aubin-Brunet, V., & Pringuey, D. (1999). Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. Relation between apathy and regional cerebral perfusion. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 10(6), 511–517. <https://doi.org/10.1159/000017198>
- Bigler, E.D., Rosa, L., Schultz, F., et al. (1989). Rey-Auditory Verbal Learning Test and Rey-Osterrieth Complex Figure Design performance in Alzheimer's disease and closed head injury. *Journal of Clinical Psychology*, 45, 277-280.
- Binder, L. I., Frankfurter, A., & Rebhun, L. I. (1985). The distribution of tau in the mammalian central nervous system. *The Journal of cell biology*, 101(4), 1371–1378.
<https://doi.org/10.1083/jcb.101.4.1371>
- Blass, J. P., Baker, A. C., Ko, L., & Black, R. S. (1990). Induction of Alzheimer antigens by an uncoupler of oxidative phosphorylation. *Archives of neurology*, 47(8), 864–869.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530080046009>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Brookmeyer, R., Evans, D. A., Hebert, L., Langa, K. M., Heeringa, S. G., Plassman, B. L., & Kukull, W. A. (2011). National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the

United States. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(1), 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.11.007>

Bruen, P. D., McGeown, W. J., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2008). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, 131(Pt 9), 2455–2463. <https://doi.org/10.1093/brain/awn151>

Bruen, P. D., McGeown, W. J., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2008). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*, 131(Pt 9), 2455–2463. <https://doi.org/10.1093/brain/awn151>

Buckley, R. F., Maruff, P., Ames, D., Bourgeat, P., Martins, R. N., Masters, C. L., Rainey-Smith, S., Lautenschlager, N., Rowe, C. C., Savage, G., Villemagne, V. L., Ellis, K. A., & AIBL study (2016). Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 12(7), 796–804. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.12.013>

Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>

Butts, A. M., Machulda, M. M., Martin, P., Przybelski, S. A., Duffy, J. R., Graff-Radford, J., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr, Lowe, V. J., Josephs, K. A., & Whitwell, J. L. (2022). Temporal Cortical Thickness and Cognitive Associations among Typical and Atypical Phenotypes of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease reports*, 6(1), 479–491. <https://doi.org/10.3233/ADR-220010>

Cahn, D.A., Kaplan, E. (1997). Clock drawing in the oldest old. *The Clinical Neuropsychologist*, 11, 95-100.

- Cahn-Weiner, D.A., Sullivan, E.V., Shear, P.K., et al. (1999). Brain structural and cognitive correlates of clock drawing performance in Alzheimer's disease. *Journal of International Neuropsychological Society*, 5, 502-509
- Capogna, E., Manca, R., De Marco, M., Hall, A., Soininen, H., & Venneri, A. (2019). Understanding the effect of cognitive/brain reserve and depression on regional atrophy in early Alzheimer's disease. *Postgraduate medicine*, 131(7), 533–538.
<https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1663127>
- Carlesimo, G.A., Sabbadini, M., Fadda, L., & Caltagirone, C. (1997). Word-list forgetting in young and elderly subjects: evidence for age-related decline in transferring information from transitory to permanent memory condition. *Cortex*, 33, 155-166.
- Casanova, M. F., Starkstein, S. E., & Jellinger, K. A. (2011). Clinicopathological correlates of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Acta neuropathologica*, 122(2), 117–135. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0821-3>
- Castellano, J. M., Kim, J., Stewart, F. R., Jiang, H., DeMattos, R. B., Patterson, B. W., Fagan, A. M., Morris, J. C., Mawuenyega, K. G., Cruchaga, C., Goate, A. M., Bales, K. R., Paul, S. M., Bateman, R. J., & Holtzman, D. M. (2011). Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Science translational medicine*, 3(89), 89ra57.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002156>
- Cerejeira, J., Lagarto, L., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012). Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in neurology*, 3, 73.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>
- Chemerinski, E., Petracca, G., Manes, F., Leiguarda, R., & Starkstein, S. E. (1998). Prevalence and correlates of anxiety in Alzheimer's disease. *Depression and anxiety*, 7(4), 166–170.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6394\(1998\)7:4<166::aid-da4>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6394(1998)7:4<166::aid-da4>3.0.co;2-8)

- Chen, P., Ganguli, M., Mulsant, B. H., & DeKosky, S. T. (1999). The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. *Archives of general psychiatry*, 56(3), 261–266. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.3.261>
- Chen, S. T., Siddarth, P., Ercoli, L. M., Merrill, D. A., Torres-Gil, F., & Small, G. W. (2014). Modifiable risk factors for Alzheimer disease and subjective memory impairment across age groups. *PloS one*, 9(6), e98630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098630>
- Chen, Y., Dang, M., & Zhang, Z. (2021). Brain mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review of symptom-general and -specific lesion patterns. *Molecular neurodegeneration*, 16(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00456-1>
- Chételat, G., & Fouquet, M. (2013). Neuroimaging biomarkers for Alzheimer's disease in asymptomatic APOE4 carriers. *Revue neurologique*, 169(10), 729–736. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.07.025>
- Chien, D. T., Szardenings, A. K., Bahri, S., Walsh, J. C., Mu, F., Xia, C., Shankle, W. R., Lerner, A. J., Su, M. Y., Elizarov, A., & Kolb, H. C. (2014). Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 38(1), 171–184. <https://doi.org/10.3233/JAD-130098>
- Churcher I. (2006). Tau therapeutic strategies for the treatment of Alzheimer's disease. *Current topics in medicinal chemistry*, 6(6), 579–595. <https://doi.org/10.2174/156802606776743057>
- Cieri, F., Zhuang, X., Cordes, D., Kaplan, N., Cummings, J., Caldwell, J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (2022). Relationship of sex differences in cortical thickness and memory among cognitively healthy subjects and individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer's research & therapy*, 14(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00973-1>

Clark, C. M., Xie, S., Chittams, J., Ewbank, D., Peskind, E., Galasko, D., Morris, J. C., McKeel, D. W., Jr, Farlow, M., Weitlauf, S. L., Quinn, J., Kaye, J., Knopman, D., Arai, H., Doody, R. S., DeCarli, C., Leight, S., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (2003). Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses?. *Archives of neurology*, 60(12), 1696–1702.
<https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1696>

Cochran, S. V., & Rabinowitz, F. E. (2000). *Men and depression: Clinical and empirical perspectives*. Academic Press.

Cohen-Mansfield J. (2003) Agitation in the elderly definitional and theoretical conceptualizations. In: Hay DP, Klein DT, Hay LK, Grossberg GT, Kennedy JS, editors. *Agitation in Patients with Dementia: A Practical Guide to Diagnosis and Management*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc.;1–21.

Cohen-Mansfield, J., Cohen, R., Golander, H., & Heinik, J. (2016). The impact of psychotic symptoms on the persons with dementia experiencing them. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 24(3), 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.12.006>

Convit, A., de Asis, J., de Leon, M. J., Tarshish, C. Y., De Santi, S., & Rusinek, H. (2000). Atrophy of the medial occipitotemporal, inferior, and middle temporal gyri in non-demented elderly predict decline to Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 21(1), 19–26.
[https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(99\)00107-4](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(99)00107-4)

Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science (New York, N.Y.)*, 261(5123), 921–923. <https://doi.org/10.1126/science.8346443>

- Creese, B., Arathimos, R., Brooker, H., Aarsland, D., Corbett, A., Lewis, C., Ballard, C., & Ismail, Z. (2021). Genetic risk for Alzheimer's disease, cognition, and mild behavioral impairment in healthy older adults. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 13(1), e12164. <https://doi.org/10.1002/dad2.12164>
- Cummings J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 48(5 Suppl 6), S10–S16. https://doi.org/10.1212/wnl.48.5_suppl_6.10s
- 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), 2308–2314. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>
- Cummings, J., Mintzer, J., Brodaty, H., Sano, M., Banerjee, S., Devanand, D. P., Gauthier, S., Howard, R., Lanctôt, K., Lyketsos, C. G., Peskind, E., Porsteinsson, A. P., Reich, E., Sampaio, C., Steffens, D., Wortmann, M., Zhong, K., & International Psychogeriatric Association (2015). Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. *International psychogeriatrics*, 27(1), 7–17. <https://doi.org/10.1017/S1041610214001963>
- Damasio A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 351(1346), 1413–1420. <https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0125>
- Davies, P., & Maloney, A. J. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*, 2(8000), 1403. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)91936-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)91936-x)
- De Strooper, B., Saftig, P., Craessaerts, K., Vanderstichele, H., Guhde, G., Annaert, W., Von Figura, K., & Van Leuven, F. (1998). Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature*, 391(6665), 387–390. <https://doi.org/10.1038/34910>

- de Wolf, F., Ghanbari, M., Licher, S., McRae-McKee, K., Gras, L., Weverling, G. J., Wermeling, P., Sedaghat, S., Ikram, M. K., Waziry, R., Koudstaal, W., Klap, J., Kostense, S., Hofman, A., Anderson, R., Goudsmit, J., & Ikram, M. A. (2020). Plasma tau, neurofilament light chain and amyloid- β levels and risk of dementia; a population-based cohort study. *Brain : a journal of neurology*, 143(4), 1220–1232. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa054>
- Delaney, R.C., Prevey, M.L., Cramer, J., et al. (1992). Test-retest comparability and control subject data for the Rey Auditory Verbal Learning Test and Rey.Osterreith/Taylor complex figures. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 7, 523-528.
- DeLong M. R. (1972). Activity of basal ganglia neurons during movement. *Brain research*, 40(1), 127–135. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90118-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90118-7)
- Di Iulio, F., Palmer, K., Blundo, C., Casini, A. R., Gianni, W., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2010). Occurrence of neuropsychiatric symptoms and psychiatric disorders in mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment subtypes. *International psychogeriatrics*, 22(4), 629–640. <https://doi.org/10.1017/S1041610210000281>
- Divac I. (1975). Magnocellular nuclei of the basal forebrain project to neocortex, brain stem, and olfactory bulb. Review of some functional correlates. *Brain research*, 93(3), 385–398. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90178-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90178-x)
- D'Onofrio, G., Panza, F., Seripa, D., Sancarlo, D., Paris, F., Cascavilla, L., Urbano, M., Gravina, C., Fontana, A., Solfrizzi, V., Pellegrini, F., & Pilotto, A. (2011). The APOE polymorphism in Alzheimer's disease patients with neuropsychiatric symptoms and syndromes. *International journal of geriatric psychiatry*, 26(10), 1062–1070. <https://doi.org/10.1002/gps.2644>
- Donovan, N. J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Locascio, J. J., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Marshall, G. A., & Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (2014). Regional cortical thinning predicts worsening apathy and hallucinations across the

Alzheimer disease spectrum. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 22(11), 1168–1179.

<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.03.006>

Drachman, D. A., & Leavitt, J. (1974). Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging?. *Archives of neurology*, 30(2), 113–121.

<https://doi.org/10.1001/archneur.1974.00490320001001>

Duara, R., Lopez-Alberola, R. F., Barker, W. W., Loewenstein, D. A., Zatinsky, M., Eisdorfer, C. E., & Weinberg, G. B. (1993). A comparison of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43(7), 1377–1384. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.7.1377>

Dubois, B., Epelbaum, S., Nyasse, F., Bakardjian, H., Gagliardi, G., Uspenskaya, O., Houot, M., Lista, S., Cacciamani, F., Potier, M. C., Bertrand, A., Lamari, F., Benali, H., Mangin, J. F., Colliot, O., Genthon, R., Habert, M. O., Hampel, H., & INSIGHT-preAD study group (2018). Cognitive and neuroimaging features and brain β -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study. *The Lancet. Neurology*, 17(4), 335–346. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30029-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30029-2)

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N. C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G. A., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Sarazin, M., ... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet. Neurology*, 9(11), 1118–1127. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4)

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., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavado, E., Crutch, S., Dartigues, J. F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., Gouw, A. A., ... Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 12(3), 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>

Ellen Grober & Herman Buschke (1987) Genuine memory deficits in dementia, *Developmental Neuropsychology*, 3:1, 13-36, DOI: 10.1080/87565648709540361

Ernst, J., Warner, M.H., Townes, B.D., et al. (1987). Age group differences on neuropsychological battery performance in a neuropsychiatric population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2, 1-12

Farber, N. B., Rubin, E. H., Newcomer, J. W., Kinscherf, D. A., Miller, J. P., Morris, J. C., Olney, J. W., & McKeel, D. W., Jr (2000). Increased neocortical neurofibrillary tangle density in subjects with Alzheimer disease and psychosis. *Archives of general psychiatry*, 57(12), 1165–1173. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.12.1165>

Farma, R., Sullivan, E.V., Shear, P.K., et al., (1998). Fluency performance patterns in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 487-499.

Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., Myers, R. H., Pericak-Vance, M. A., Risch, N., & van Duijn, C. M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 278(16), 1349–1356.

- Fedeli, C., Filadi, R., Rossi, A., Mammucari, C., & Pizzo, P. (2019). PSEN2 (presenilin 2) mutants linked to familial Alzheimer disease impair autophagy by altering Ca²⁺ homeostasis. *Autophagy*, 15(12), 2044–2062. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1596489>
- Feldman, H., Scheltens, P., Scarpini, E., Hermann, N., Mesenbrink, P., Mancione, L., Tekin, S., Lane, R., & Ferris, S. (2004). Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology*, 62(7), 1199–1201. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000118301.92105.ee>
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E., Sczufca, M., & Alzheimer's Disease International (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet (London, England)*, 366(9503), 2112–2117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0)
- Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Hogan, D. B., Smith, E. E., Frolkis, A., Cohen, A., Kirk, A., Pearson, D., Pringsheim, T., Venegas-Torres, A., & Jetté, N. (2016). The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 43 Suppl 1, S51–S82. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.36>
- Filley, C.M., Davis, K.A., Schmitz, S.P., et al. (1989). Neuropsychological performance and magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and normal aging. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology*, 2, 81-91
- Fischer, C. E., Ismail, Z., & Schweizer, T. A. (2012). Delusions increase functional impairment in Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 33(6), 393–399. <https://doi.org/10.1159/000339954>
- Folstein M.F., Folstein S.E., & McHugh P.R. (1975). Mini-mental state. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Förstl, H., Burns, A., Levy, R., & Cairns, N. (1994). Neuropathological correlates of psychotic phenomena in confirmed Alzheimer's disease. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 165(1), 53–59. <https://doi.org/10.1192/bjp.165.1.53>
- Frank, R. A., Galasko, D., Hampel, H., Hardy, J., de Leon, M. J., Mehta, P. D., Rogers, J., Siemers, E., Trojanowski, J. Q., & National Institute on Aging Biological Markers Working Group (2003). Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. *Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer's disease. Neurobiology of aging*, 24(4), 521–536. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(03\)00002-2](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(03)00002-2)
- Frasson, P., Ghiretti, R., Catricalà, E., Pomati, S., Marcone, A., Parisi, L., Rossini, P. M., Cappa, S. F., Mariani, C., Vanacore, N., & Clerici, F. (2011). Free and Cued Selective Reminding Test: an Italian normative study. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 32(6), 1057–1062. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0607-3>
- Freedman, M., Leach, L., Kaplan, E., et al. (1994). *Clock drawing. A neuropsychological analysis*. New York: Oxford University Press
- Fuller, K.H., Gouvier, W.D & Savage, R.M. (1997). Comparison of list B and list C of the Rey Auditory Verbal Learning Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 11, 201-204.
- Galasko, D., Klauber, M.R., Hofsetter, C.R., et al. (1990) The Mini Mental State Examination in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 47, 49-52

- Gao, S., Hendrie, H. C., Hall, K. S., & Hui, S. (1998). The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 55(9), 809–815. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.9.809>
- Garre-Olmo, J., López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Turón-Estrada, A., Hernández-Ferrándiz, M., Lozano-Gallego, M., Fajardo-Tibau, C., Puig-Vidal, O., Moriente-Muñoz, V., & Cruz-Reina, M. M. (2002). Carga del cuidador y síntomas depresivos en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Evolución a los 12 meses [Carer's burden and depressive symptoms in patients with Alzheimer s disease. State after twelve months]. *Revista de neurologia*, 34(7), 601–607.
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., Smith, G. E., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Rocca, W. A. (2008). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Archives of general psychiatry*, 65(10), 1193–1198. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.10.1193>
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Knopman, D. S., Christianson, T. J., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Sochor, O., Tangalos, E. G., Petersen, R. C., & Rocca, W. A. (2014). Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study. *The American journal of psychiatry*, 171(5), 572–581. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060821>
- 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>

Ghahremani, M., Nathan, S., Smith, E. E., McGirr, A., Goodyear, B., & Ismail, Z. (2023).

Functional connectivity and mild behavioral impairment in dementia-free elderly.

Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.), 9(1), e12371. <https://doi.org/10.1002/trc2.12371>

Giannakopoulos, P., Gold, G., Duc, M., Michel, J. P., Hof, P. R., & Bouras, C. (1999).

Neuroanatomic correlates of visual agnosia in Alzheimer's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, 52(1), 71–77. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.1.71>

Gill, S., Wang, M., Mouches, P., Rajashekar, D., Sajobi, T., MacMaster, F. P., Smith, E. E., Forkert,

N. D., Ismail, Z., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2021). Neural correlates

of the impulse dyscontrol domain of mild behavioral impairment. *International journal of*

geriatric psychiatry, 36(9), 1398–1406. <https://doi.org/10.1002/gps.5540>

Goedert, M., & Jakes, R. (2005). Mutations causing neurodegenerative tauopathies. *Biochimica et*

biophysica acta, 1739(2-3), 240–250. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.08.007>

Gonzales, M. M., Insel, P. S., Nelson, C., Tosun, D., Schöll, M., Mattsson, N., Sacuiu, S., Bickford,

D., Weiner, M. W., Mackin, R. S., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2018).

Chronic depressive symptomatology and CSF amyloid beta and tau levels in mild cognitive impairment. *International journal of geriatric psychiatry*, 33(10), 1305–1311.

<https://doi.org/10.1002/gps.4926>

GORRY J. D. (1963). STUDIES ON THE COMPARATIVE ANATOMY OF THE GANGLION

BASALE OF MEYNERT. *Acta anatomica*, 55, 51–104. <https://doi.org/10.1159/000142464>

Gould, E., Woolley, C. S., Frankfurt, M., & McEwen, B. S. (1990). Gonadal steroids regulate

dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *The Journal of*

neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 10(4), 1286–1291.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-04-01286.1990>

Grant, R., Condon, B., Lawrence, A., Hadley, D. M., Patterson, J., Bone, I., & Teasdale, G. M.

(1987). Human cranial CSF volumes measured by MRI: sex and age influences. *Magnetic resonance imaging*, 5(6), 465–468. [https://doi.org/10.1016/0730-725x\(87\)90380-8](https://doi.org/10.1016/0730-725x(87)90380-8)

Greenlief, C.L., Margolis, R.B., & Erker, G.J. (1985) Application of the trail making test in differentiating neuropsychological impairment of elderly persons. *Perceptual and Motor Skills*, 61, 1283-1289

Grober, E., Qi, Q., Kuo, L., Hassenstab, J., Perrin, R. J., & Lipton, R. B. (2021). The Free and Cued Selective Reminding Test Predicts Braak Stage. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 80(1), 175–183. <https://doi.org/10.3233/JAD-200980>

Guimarães, H. C., Levy, R., Teixeira, A. L., Beato, R. G., & Caramelli, P. (2008). Neurobiology of apathy in Alzheimer's disease. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 66(2B), 436–443.

<https://doi.org/10.1590/s0004-282x2008000300035>

Hansson, O., Seibyl, J., Stomrud, E., Zetterberg, H., Trojanowski, J. Q., Bittner, T., Lifke, V., Corradini, V., Eichenlaub, U., Batrla, R., Buck, K., Zink, K., Rabe, C., Blennow, K., Shaw, L. M., Swedish BioFINDER study group, & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2018). CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 14(11), 1470–1481. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.01.010>

Hardy, J., & Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in pharmacological sciences*, 12(10), 383–388.

[https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-v](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-v)

- Hashimoto, H., Monserratt, L., Nguyen, P., Feil, D., Harwood, D., Mandelkern, M. A., & Sultzer, D. L. (2006). Anxiety and regional cortical glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 18(4), 521–528. <https://doi.org/10.1176/jnp.2006.18.4.521>
- Hazzard's geriatric medicine and gerontology Jeffrey B Halter Hazzard's geriatric medicine and gerontology et al McGraw-Hill Medical £154.99 1760pp 9780071488723 [Formula: see text]. (2010). *Nursing older people*, 22(6), 10. <https://doi.org/10.7748/nop.22.6.10.s15>
- Hirono, N., Mega, M. S., Dinov, I. D., Mishkin, F., & Cummings, J. L. (2000). Left frontotemporal hypoperfusion is associated with aggression in patients with dementia. *Archives of neurology*, 57(6), 861–866. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.861>
- Hölttä, E. H., Laakkonen, M. L., Laurila, J. V., Strandberg, T. E., Tilvis, R. S., & Pitkälä, K. H. (2012). Apathy: prevalence, associated factors, and prognostic value among frail, older inpatients. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(6), 541–545. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.04.005>
- Hong, M., Zhukareva, V., Vogelsberg-Ragaglia, V., Wszolek, Z., Reed, L., Miller, B. I., Geschwind, D. H., Bird, T. D., McKeel, D., Goate, A., Morris, J. C., Wilhelmsen, K. C., Schellenberg, G. D., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (1998). Mutation-specific functional impairments in distinct tau isoforms of hereditary FTDP-17. *Science (New York, N.Y.)*, 282(5395), 1914–1917. <https://doi.org/10.1126/science.282.5395.1914>
- Howard, R., Ballard, C., O'Brien, J., Burns, A., & UK and Ireland Group for Optimization of Management in dementia (2001). Guidelines for the management of agitation in dementia. *International journal of geriatric psychiatry*, 16(7), 714–717. <https://doi.org/10.1002/gps.418>
- Howieson, D.B, Dame, A., Camicioli, R., et al., (1997). Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *Journal of the American Geriatric Society*, 45, 584-589

- I. Monteiro, I. Boksay, S.R. Auer, C. Torossian, E. Sinaiko, B. Reisberg, A FREQUENCY
ADDENDUM TO THE BEHAVIORAL PATHOLOGY IN ALZHEIMER'S DISEASE
RATING SCALE (BEHAVE-AD), (1999). *American Journal of Geriatric Psychiatry*, Vol. 7,
Supplement 4, Page 51, ISSN 1064-7481, <https://doi.org/10.1097/00019442-199911001-00147>.
- Iadecola C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(5), 347–360. <https://doi.org/10.1038/nrn1387>
- Igarashi K. M. (2023). Entorhinal cortex dysfunction in Alzheimer's disease. *Trends in neurosciences*, 46(2), 124–136. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.11.006>
- Ismail, Z., Agüera-Ortiz, L., Brodaty, H., Cieslak, A., Cummings, J., Fischer, C. E., Gauthier, S., Geda, Y. E., Herrmann, N., Kanji, J., Lanctôt, K. L., Miller, D. S., Mortby, M. E., Onyike, C. U., Rosenberg, P. B., Smith, E. E., Smith, G. S., Sultzer, D. L., Lyketsos, C., & NPS Professional Interest Area of the International Society of to Advance Alzheimer's Research and Treatment (NPS-PIA of ISTAART) (2017). The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 56(3), 929–938. <https://doi.org/10.3233/JAD-160979>
- Ismail, Z., Nguyen, M. Q., Fischer, C. E., Schweizer, T. A., Mulsant, B. H., & Mamo, D. (2011). Neurobiology of delusions in Alzheimer's disease. *Current psychiatry reports*, 13(3), 211–218. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0195-1>
- Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., Agüera-Ortiz, L., Sweet, R., Miller, D., Lyketsos, C. G., & ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area (2016). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & dementia : the*

journal of the Alzheimer's Association, 12(2), 195–202.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.017>

Jack, C. R., Jr, 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., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., Hampel, H., Jagust, W. J., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Scheltens, P., Sperling, R. A., & Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87(5), 539–547.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>

Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C., & Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet. Neurology*, 12(2), 207–216. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0)

Jaffe, A. B., Toran-Allerand, C. D., Greengard, P., & Gandy, S. E. (1994). Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid beta precursor protein. *The Journal of biological chemistry*, 269(18), 13065–13068.

Jarret, J., Ferré, P., Chedid, G., Bedetti, C., Bore, A., Joannette, Y., Rouleau, I., & Maria Brambati, S. (2022). Functional network and structural connections involved in picture naming. *Brain and language*, 231, 105146. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2022.105146>

Jeste, D. V., & Finkel, S. I. (2000). Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias.

Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 8(1), 29–34.

<https://doi.org/10.1097/00019442-200002000-00004>

Jeste, D. V., Meeks, T. W., Kim, D. S., & Zubenko, G. S. (2006). Research agenda for DSM-V: diagnostic categories and criteria for neuropsychiatric syndromes in dementia. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 19(3), 160–171.

<https://doi.org/10.1177/0891988706291087>

Jia, L., Qiu, Q., Zhang, H., Chu, L., Du, Y., Zhang, J., Zhou, C., Liang, F., Shi, S., Wang, S., Qin, W., Wang, Q., Li, F., Wang, Q., Li, Y., Shen, L., Wei, Y., & Jia, J. (2019). Concordance between the assessment of A β 42, T-tau, and P-T181-tau in peripheral blood neuronal-derived exosomes and cerebrospinal fluid. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 15(8), 1071–1080. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.05.002>

Jin, M., Shepardson, N., Yang, T., Chen, G., Walsh, D., & Selkoe, D. J. (2011). Soluble amyloid beta-protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce Tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(14), 5819–5824.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1017033108>

Johansson, M., Stomrud, E., Insel, P. S., Leuzy, A., Johansson, P. M., Smith, R., Ismail, Z., Janelidze, S., Palmqvist, S., van Westen, D., Mattsson-Carlsson, N., & Hansson, O. (2021). Mild behavioral impairment and its relation to tau pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Translational psychiatry*, 11(1), 76. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01206-z>

Jones R.N. & Gallo J.J. (2002). Dimensions of the Mini-Mental State Examination among community dwelling older adults. *Psychological medicine*, 30, 605-618

- Joo, S. H., Lee, C. U., & Lim, H. K. (2016). Apathy and intrinsic functional connectivity networks in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 61–67. <https://doi.org/10.2147/NDT.S123338>
- Karttunen, K., Karppi, P., Hiltunen, A., Vanhanen, M., Välimäki, T., Martikainen, J., Valtonen, H., Sivenius, J., Soininen, H., Hartikainen, S., Suhonen, J., Pirttilä, T., & ALSOVA study group (2011). Neuropsychiatric symptoms and quality of life in patients with very mild and mild Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 26(5), 473–482. <https://doi.org/10.1002/gps.2550>
- Kaufert, D. I., Cummings, J. L., Christine, D., Bray, T., Castellon, S., Masterman, D., MacMillan, A., Ketchel, P., & DeKosky, S. T. (1998). Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(2), 210–215. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb02542.x>
- Kawas, C., Resnick, S., Morrison, A., Brookmeyer, R., Corrada, M., Zonderman, A., Bacal, C., Lingle, D. D., & Metter, E. (1997). A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*, 48(6), 1517–1521. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.6.1517>
- Kim, H., Wang, K., Cutting, L. E., Willcutt, E. G., Petrill, S. A., Leopold, D. R., Reineberg, A. E., Thompson, L. A., & Banich, M. T. (2022). The Angular Gyrus as a Hub for Modulation of Language-related Cortex by Distinct Prefrontal Executive Control Regions. *Journal of cognitive neuroscience*, 34(12), 2275–2296. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01915
- Kim, T. A., Syty, M. D., Wu, K., & Ge, S. (2022). Adult hippocampal neurogenesis and its impairment in Alzheimer's disease. *Zoological research*, 43(3), 481–496. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2021.479>

- Kipps, C. M., Nestor, P. J., Fryer, T. D., & Hodges, J. R. (2007). Behavioural variant frontotemporal dementia: not all it seems?. *Neurocase*, 13(4), 237–247.
<https://doi.org/10.1080/13554790701594870>
- Kitamura, T., Kitamura, M., Hino, S., Tanaka, N., & Kurata, K. (2012). Gender differences in clinical manifestations and outcomes among hospitalized patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(12), 1548–1554.
<https://doi.org/10.4088/JCP.11m07614>
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G. F., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M. L., Barletta, J., Price, J. C., Sandell, J., Lopresti, B. J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C. A., ... Långström, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of neurology*, 55(3), 306–319. <https://doi.org/10.1002/ana.20009>
- Knopman, D. S., & Roberts, R. (2010). Vascular risk factors: imaging and neuropathologic correlates. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 20(3), 699–709.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091555>
- Koike, M. A., Green, K. N., Blurton-Jones, M., & Laferla, F. M. (2010). Oligemic hypoperfusion differentially affects tau and amyloid- β . *The American journal of pathology*, 177(1), 300–310. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090750>
- Koppel, J., Sunday, S., Goldberg, T. E., Davies, P., Christen, E., Greenwald, B. S., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2014). Psychosis in Alzheimer's disease is associated with frontal metabolic impairment and accelerated decline in working memory: findings from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 22(7), 698–707.
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.10.028>

- Korrtte, K.B., Horner, M.D., Windham, W.K. (2002). The trail making test, part B: Cognitive flexibility or ability to maintain set? *Applied Neuropsychology*, 9, 106-109.
- Korsnes M. S. (2020). Performance on the mini-mental state exam and the Montreal cognitive assessment in a sample of old age psychiatric patients. *SAGE open medicine*, 8, 2050312120957895. <https://doi.org/10.1177/2050312120957895>
- Kounnas, M. Z., Moir, R. D., Rebeck, G. W., Bush, A. I., Argraves, W. S., Tanzi, R. E., Hyman, B. T., & Strickland, D. K. (1995). LDL receptor-related protein, a multifunctional ApoE receptor, binds secreted beta-amyloid precursor protein and mediates its degradation. *Cell*, 82(2), 331–340. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90320-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90320-8)
- Kukull, W. A., Higdon, R., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Schellenberg, G. D., van Belle, G., Jolley, L., & Larson, E. B. (2002). Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Archives of neurology*, 59(11), 1737–1746. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.11.1737>
- Lafleche, G., & Albert, M. S. (1995). Executive Function Deficits in Mild Alzheimer's Disease. *Neuropsychology*, 9(3), 313-320. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.9.3.313>
- Lanari, A., Amenta, F., Silvestrelli, G., Tomassoni, D., & Parnetti, L. (2006). Neurotransmitter deficits in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Mechanisms of ageing and development*, 127(2), 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2005.09.016>
- Lantero Rodriguez, J., Karikari, T. K., Suárez-Calvet, M., Troakes, C., King, A., Emersic, A., Aarsland, D., Hye, A., Zetterberg, H., Blennow, K., & Ashton, N. J. (2020). Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline. *Acta neuropathologica*, 140(3), 267–278. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02195-x>

- Lee, G., Neve, R. L., & Kosik, K. S. (1989). The microtubule binding domain of tau protein. *Neuron*, 2(6), 1615–1624. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(89\)90050-0](https://doi.org/10.1016/0896-6273(89)90050-0)
- Lee, H. B., & Lyketsos, C. G. (2003). Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biological psychiatry*, 54(3), 353–362. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00543-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00543-2)
- Lee, J., Lee, K. J., & Kim, H. (2017). Gender differences in behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease. *Asian journal of psychiatry*, 26, 124–128. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.027>
- Lerner A. J. (1999). Women and Alzheimer's disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(6), 1830–1834. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.6.5725>
- Lewis, R.F., & Rennick, P.M. (1979). *Manual for the Repeatable Cognitive-Perceptual-Motor battery*. Clinton Township, MI: Ronald F. Lewis.
- Li, J., Wang, Y. J., Zhang, M., Xu, Z. Q., Gao, C. Y., Fang, C. Q., Yan, J. C., Zhou, H. D., & Chongqing Ageing Study Group (2011). Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 76(17), 1485–1491. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318217e7a4>
- Li, R., & Singh, M. (2014). Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroendocrinology*, 35(3), 385–403. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.01.002>
- Liu, W., Miller, B. L., Kramer, J. H., Rankin, K., Wyss-Coray, C., Gearhart, R., Phengrasamy, L., Weiner, M., & Rosen, H. J. (2004). Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology*, 62(5), 742–748. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000113729.77161.c9>

- Lövheim, H., Sandman, P. O., Karlsson, S., & Gustafson, Y. (2009). Sex differences in the prevalence of behavioral and psychological symptoms of dementia. *International psychogeriatrics*, 21(3), 469–475. <https://doi.org/10.1017/S1041610209008497>
- Lowe, V. J., Curran, G., Fang, P., Liesinger, A. M., Josephs, K. A., Parisi, J. E., Kantarci, K., Boeve, B. F., Pandey, M. K., Bruinsma, T., Knopman, D. S., Jones, D. T., Petrucelli, L., Cook, C. N., Graff-Radford, N. R., Dickson, D. W., Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr, & Murray, M. E. (2016). An autoradiographic evaluation of AV-1451 Tau PET in dementia. *Acta neuropathologica communications*, 4(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0315-6>
- Lussier, F. Z., Pascoal, T. A., Chamoun, M., Therriault, J., Tissot, C., Savard, M., Kang, M. S., Mathotaarachchi, S., Benedet, A. L., Parsons, M., Qureshi, M. N. I., Thomas, É. M., Shin, M., Dion, L. A., Massarweh, G., Soucy, J. P., Tsai, I. H., Vitali, P., Ismail, Z., Rosa-Neto, P., ... Gauthier, S. (2020). Mild behavioral impairment is associated with β -amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 16(1), 192–199. <https://doi.org/10.1002/alz.12007>
- Lyketsos, C. G., Carrillo, M. C., Ryan, J. M., Khachaturian, A. S., Trzepacz, P., Amatniek, J., Cedarbaum, J., Brashear, R., & Miller, D. S. (2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(5), 532–539. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410>
- Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A. L., Breitner, J., & DeKosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*, 288(12), 1475–1483. <https://doi.org/10.1001/jama.288.12.1475>
- Manca, R., Pardiñas, A. F., Venneri, A., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2023). The neural signatures of psychoses in Alzheimer's disease: a neuroimaging genetics approach.

European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 273(1), 253–267.

<https://doi.org/10.1007/s00406-022-01432-6>

Marin R. S. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *The American journal of psychiatry*, 147(1), 22–30. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.1.22>

Marin, R. S. (1997). Differential diagnosis of apathy and related disorders of diminished motivation. *Psychiatric Annals*, 27(1), 30-33.

Marin, R. S., Firinciogullari, S., & Biedrzycki, R. C. (1993). The sources of convergence between measures of apathy and depression. *Journal of affective disorders*, 28(2), 117–124.

[https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90040-q](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90040-q)

Markesbery W. R. (1999). The role of oxidative stress in Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 56(12), 1449–1452. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.12.1449>

Markowitsch, H. J., & Staniloiu, A. (2012). Amnesic disorders. *The Lancet*, 380(9851), 1429–1440.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61304-4)

Marshall, G. A., Monserratt, L., Harwood, D., Mandelkern, M., Cummings, J. L., & Sultzer, D. L. (2007). Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease.

Archives of neurology, 64(7), 1015–1020. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.7.1015>

Maruyama, M., Shimada, H., Suhara, T., Shinotoh, H., Ji, B., Maeda, J., Zhang, M. R., Trojanowski, J. Q., Lee, V. M., Ono, M., Masamoto, K., Takano, H., Sahara, N., Iwata, N., Okamura, N., Furumoto, S., Kudo, Y., Chang, Q., Saido, T. C., Takashima, A., ... Higuchi, M. (2013).

Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*, 79(6), 1094–1108. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.037>

- Masters, M. C., Morris, J. C., & Roe, C. M. (2015). "Noncognitive" symptoms of early Alzheimer disease: a longitudinal analysis. *Neurology*, 84(6), 617–622.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001238>
- Matallana, D., de Santacruz, C., Cano, C., Reyes, P., Samper-Ternent, R., Markides, K. S., Ottenbacher, K. J., & Reyes-Ortiz, C. A. (2011). The relationship between education level and mini-mental state examination domains among older Mexican Americans. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 24(1), 9–18. <https://doi.org/10.1177/0891988710373597>
- Matsuoka, T., Narumoto, J., Shibata, K., Okamura, A., Nakamura, K., Okuyama, C., Nishimura, T., & Fukui, K. (2010). Insular hypoperfusion correlates with the severity of delusions in individuals with Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 29(4), 287–293. <https://doi.org/10.1159/000295115>
- Matsuoka, T., Ueno, D., Ismail, Z., Rubinstein, E., Uchida, H., Mimura, M., & Narumoto, J. (2021). Neural Correlates of Mild Behavioral Impairment: A Functional Brain Connectivity Study Using Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 83(3), 1221–1231. <https://doi.org/10.3233/JAD-210628>
- Mattsson, N., Andreasson, U., Zetterberg, H., Blennow, K., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2017). Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA neurology*, 74(5), 557–566.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.6117>
- Matuskova, V., Ismail, Z., Nikolai, T., Markova, H., Cechova, K., Nedelska, Z., Laczó, J., Wang, M., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2021). Mild Behavioral Impairment Is Associated With Atrophy of Entorhinal Cortex and Hippocampus in a Memory Clinic Cohort. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 643271. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.643271>

- Mazanetz, M. P., & Fischer, P. M. (2007). Untangling tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases. *Nature reviews. Drug discovery*, 6(6), 464–479.
<https://doi.org/10.1038/nrd2111>
- McCullagh, C. D., Craig, D., McIlroy, S. P., & Passmore, A. P. (2001). Risk factors for dementia. *Advances in Psychiatric Treatment*, 7(1), 24–31. doi:10.1192/apt.7.1.24
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- McLaren, M., Szymkowicz, S., O'Shea, A. et al. (2016). Dimensions of depressive symptoms and cingulate volumes in older adults. *Transl Psychiatry* 6, e788.
<https://doi.org/10.1038/tp.2016.49>
- Meeter, L. H., Dopper, E. G., Jiskoot, L. C., Sanchez-Valle, R., Graff, C., Benussi, L., Ghidoni, R., Pijnenburg, Y. A., Borroni, B., Galimberti, D., Laforce, R. J., Masellis, M., Vandenberghe, R., Ber, I. L., Otto, M., van Minkelen, R., Papma, J. M., Rombouts, S. A., Balasa, M., Öijerstedt, L., ... van Swieten, J. C. (2016). Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia. *Annals of clinical and translational neurology*, 3(8), 623–636. <https://doi.org/10.1002/acn3.325>
- Melov S. (2000). Mitochondrial oxidative stress. Physiologic consequences and potential for a role in aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908, 219–225.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06649.x>

- Miao, R., Chen, H. Y., Gill, S., Naude, J., Smith, E. E., Ismail, Z., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2022). Plasma β -Amyloid in Mild Behavioural Impairment - Neuropsychiatric Symptoms on the Alzheimer's Continuum. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 35(3), 434–441. <https://doi.org/10.1177/08919887211016068>
- Milham, M. P., Erickson, K. I., Banich, M. T., Kramer, A. F., Webb, A., Wszalek, T., & Cohen, N. J. (2002). Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task. *Brain and cognition*, 49(3), 277–296. <https://doi.org/10.1006/brcg.2001.1501>
- Miquel, J., Economos, A. C., Fleming, J., & Johnson, J. E., Jr (1980). Mitochondrial role in cell aging. *Experimental gerontology*, 15(6), 575–591. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(80\)90010-8](https://doi.org/10.1016/0531-5565(80)90010-8)
- Mitrushina, M., Boone, K.B., & D'Elia, L.F. (1999) *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Miyata, M., & Smith, J. D. (1996). Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nature genetics*, 14(1), 55–61. <https://doi.org/10.1038/ng0996-55>
- Moghekar, A., Li, S., Lu, Y., Li, M., Wang, M. C., Albert, M., O'Brien, R., & BIOCARD Research Team (2013). CSF biomarker changes precede symptom onset of mild cognitive impairment. *Neurology*, 81(20), 1753–1758. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435558.98447.17>
- Mok, W. Y., Chu, L. W., Chung, C. P., Chan, N. Y., & Hui, S. L. (2004). The relationship between non-cognitive symptoms and functional impairment in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 19(11), 1040–1046. <https://doi.org/10.1002/gps.1207>
- Montine, T. J., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mirra, S. S., Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V., Hyman, B. T., National Institute on Aging, & Alzheimer's

Association (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta neuropathologica*, 123(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0910-3>

Morris J. C. (2005). Mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Geriatrics*, Suppl, 9–14.

Morris, J. C., Roe, C. M., Xiong, C., Fagan, A. M., Goate, A. M., Holtzman, D. M., & Mintun, M. A. (2010). APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Annals of neurology*, 67(1), 122–131. <https://doi.org/10.1002/ana.21843>

Mourao, R. J., Mansur, G., Malloy-Diniz, L. F., Castro Costa, E., & Diniz, B. S. (2016). Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*, 31(8), 905–911. <https://doi.org/10.1002/gps.4406>

Mukaetova-Ladinska E. B., Harrington C. R., Xuereb J., Roth M., Wischik C. M. (1995). Biochemical, neuropathological, and clinical correlations of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease," in *Treating Alzheimer's and Other Dementias*, eds Bergener M., Finkel S. I. (New York: Springer;), 57–80

Mulnard, R. A., Cotman, C. W., Kawas, C., van Dyck, C. H., Sano, M., Doody, R., Koss, E., Pfeiffer, E., Jin, S., Gamst, A., Grundman, M., Thomas, R., & Thal, L. J. (2000). Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study. JAMA*, 283(8), 1007–1015. <https://doi.org/10.1001/jama.283.8.1007>

Murray, P. S., Kirkwood, C. M., Gray, M. C., Fish, K. N., Ikonovic, M. D., Hamilton, R. L., Kofler, J. K., Klunk, W. E., Lopez, O. L., & Sweet, R. A. (2014). Hyperphosphorylated tau

is elevated in Alzheimer's disease with psychosis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 39(4), 759–773. <https://doi.org/10.3233/JAD-131166>

Nagata, T., Kobayashi, N., Shinagawa, S., Yamada, H., Kondo, K., & Nakayama, K. (2014). Plasma BDNF levels are correlated with aggressiveness in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 121(4), 433–441. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1121-y>

Nakaaki, S., Murata, Y., Sato, J., Shinagawa, Y., Hongo, J., Tatsumi, H., Hirono, N., Mimura, M., & Furukawa, T. A. (2008). Association between apathy/depression and executive function in patients with Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics*, 20(5), 964–975. <https://doi.org/10.1017/S1041610208007308>

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>

Naude, J. P., Gill, S., Hu, S., McGirr, A., Forkert, N. D., Monchi, O., Stys, P. K., Smith, E. E., Ismail, Z., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2020). Plasma Neurofilament Light: A Marker of Neurodegeneration in Mild Behavioral Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 76(3), 1017–1027. <https://doi.org/10.3233/JAD-200011>

Nelson, A. P., & O'Connor, M. G. (2008). Mild cognitive impairment: a neuropsychological perspective. *CNS spectrums*, 13(1), 56–64. <https://doi.org/10.1017/s1092852900016163>

Ng, K. P., Pascoal, T. A., Mathotaarachchi, S., Chung, C. O., Benedet, A. L., Shin, M., Kang, M. S., Li, X., Ba, M., Kandiah, N., Rosa-Neto, P., Gauthier, S., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2017). Neuropsychiatric symptoms predict hypometabolism in

preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 88(19), 1814–1821.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003916>

Okura, T., Plassman, B. L., Steffens, D. C., Llewellyn, D. J., Potter, G. G., & Langa, K. M. (2011).

Neuropsychiatric symptoms and the risk of institutionalization and death: the aging, demographics, and memory study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(3), 473–481. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03314.x>

Olin, J. T., Schneider, L. S., Katz, I. R., Meyers, B. S., Alexopoulos, G. S., Breitner, J. C., Bruce, M.

L., Caine, E. D., Cummings, J. L., Devanand, D. P., Krishnan, K. R., Lyketsos, C. G., Lyness, J. M., Rabins, P. V., Reynolds, C. F., 3rd, Rovner, B. W., Steffens, D. C., Tariot, P. N., & Lebowitz, B. D. (2002). Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 10(2), 125–128.

Orso, B., Mattei, C., Arnaldi, D., Massa, F., Serafini, G., Plantone, D., Doglione, E., Grafman, J.,

Nobili, F., & Pardini, M. (2020). Clinical and MRI Predictors of Conversion From Mild Behavioural Impairment to Dementia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 28(7), 755–763.

<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.12.007>

Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M., Vogel, J.

W., Kramer, J. H., van der Vlies, A. E., La Joie, R., Rosen, H. J., van der Flier, W. M., Grinberg, L. T., Rozemuller, A. J., Huang, E. J., van Berckel, B. N., Miller, B. L., Barkhof, F., Jagust, W. J., Scheltens, P., Seeley, W. W., ... Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain : a journal of neurology*, 138(Pt 9), 2732–2749.

<https://doi.org/10.1093/brain/awv191>

- Ott, A., Breteler, M. M., van Harskamp, F., Claus, J. J., van der Cammen, T. J., Grobbee, D. E., & Hofman, A. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 310(6985), 970–973. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6985.970>
- Ott, A., Stolk, R. P., van Harskamp, F., Pols, H. A., Hofman, A., & Breteler, M. M. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 53(9), 1937–1942. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.1937>
- Ott, B. R., Noto, R. B., & Fogel, B. S. (1996). Apathy and loss of insight in Alzheimer's disease: a SPECT imaging study. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 8(1), 41–46. <https://doi.org/10.1176/jnp.8.1.41>
- Palmer, K., Di Iulio, F., Varsi, A. E., Gianni, W., Sancesario, G., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2010). Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 20(1), 175–183. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1352>
- Palmqvist, S., Insel, P. S., Stomrud, E., Janelidze, S., Zetterberg, H., Brix, B., Eichenlaub, U., Dage, J. L., Chai, X., Blennow, K., Mattsson, N., & Hansson, O. (2019). Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *EMBO molecular medicine*, 11(12), e11170. <https://doi.org/10.15252/emmm.201911170>
- Pan, Y., Shea, Y. F., Li, S., Chen, R., Mak, H. K. F., Chiu, P. K. C., ... & Song, Y. Q. (2021). Prevalence of mild behavioural impairment: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics*, 21(1), 100-111.
- Pearson, R. C., & Powell, T. P. (1989). The neuroanatomy of Alzheimer's disease. *Reviews in the neurosciences*, 2(2), 101–122. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.1989.2.2.101>

- Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Manero-Borrás, R. M., & Casals-Coll, M. (2012). Neuropsychology of Alzheimer's disease. *Archives of medical research*, 43(8), 686–693. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.08.015>
- Pereira, J. B., Westman, E., Hansson, O., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2017). Association between cerebrospinal fluid and plasma neurodegeneration biomarkers with brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 58, 14–29. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.002>
- Perry, E. K., Tomlinson, B. E., Blessed, G., Bergmann, K., Gibson, P. H., & Perry, R. H. (1978). Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *British medical journal*, 2(6150), 1457–1459. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6150.1457>
- Peters, F., Perani, D., Herholz, K., Holthoff, V., Beuthien-Baumann, B., Sorbi, S., Pupi, A., Degueldre, C., Lemaire, C., Collette, F., & Salmon, E. (2006). Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 21(5-6), 373–379. <https://doi.org/10.1159/000091898>
- 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. (2011). Clinical practice. Mild cognitive impairment. *The New England journal of medicine*, 364(23), 2227–2234. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0910237>
- 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>
- Piaceri, I., Nacmias, B., & Sorbi, S. (2013). Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 5(1), 167–177. <https://doi.org/10.2741/e605>

- Pontón, M. O., Darcourt, J., Miller, B. L., Cummings, J. L., Schumann, S. W., & Maen, I. (1995). Psychometric and SPECT studies in Alzheimer's disease with and without delusions. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 8(4), 264-276.
- Powell, J.B., Cripe, L.I., & Dodrill, C.B. (1991). Assessment of brain impairment with the Rey Auditory Verbal Learning Test: A comparison with other neuropsychological measures. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 6, 241-249.
- Pozzi, D., Golimstock, A., Migliorelli, R., Tesón, A., García, H., & Starkstein, S. (1993). Quantified electroencephalographic correlates of depression in Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, 34(6), 386–391. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90183-e](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90183-e)
- Preische, O., Schultz, S. A., Apel, A., Kuhle, J., Kaeser, S. A., Barro, C., Gräber, S., Kuder-Buletta, E., LaFougere, C., Laske, C., Vöglein, J., Levin, J., Masters, C. L., Martins, R., Schofield, P. R., Rossor, M. N., Graff-Radford, N. R., Salloway, S., Ghetti, B., Ringman, J. M., ... Dominantly Inherited Alzheimer Network (2019). Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nature medicine*, 25(2), 277–283. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0304-3>
- Puglielli, L., Tanzi, R. E., & Kovacs, D. M. (2003). Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nature neuroscience*, 6(4), 345–351. <https://doi.org/10.1038/nn0403-345>
- Qian, W., Fischer, C. E., Schweizer, T. A., & Munoz, D. G. (2018). Association Between Psychosis Phenotype and APOE Genotype on the Clinical Profiles of Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer research*, 15(2), 187–194. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170829114346>
- Rabin, L. A., Paré, N., Saykin, A. J., Brown, M. J., Wishart, H. A., Flashman, L. A., & Santulli, R. B. (2009). Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychology*,

- development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition, 16(3), 357–376. <https://doi.org/10.1080/13825580902825220>
- Raji, C. A., Ho, A. J., Parikshak, N. N., Becker, J. T., Lopez, O. L., Kuller, L. H., Hua, X., Leow, A. D., Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2010). Brain structure and obesity. *Human brain mapping*, 31(3), 353–364. <https://doi.org/10.1002/hbm.20870>
- Ramakers, I. H., Verhey, F. R., Scheltens, P., Hampel, H., Soininen, H., Aalten, P., Rikkert, M. O., Verbeek, M. M., Spiru, L., Blennow, K., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Visser, P. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and DESCRIPA Investigators (2013). Anxiety is related to Alzheimer cerebrospinal fluid markers in subjects with mild cognitive impairment. *Psychological medicine*, 43(5), 911–920. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001870>
- Raskin, S.A.& Mateer, C.A. (Eds.) (2000) *Neuropsychological management od mild traumatic brain injury*. New York: Oxford University Press.
- Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S. P., Ferris, S. H., Franssen, E., & Georgotas, A. (1987). Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *The Journal of clinical psychiatry*, 48 Suppl, 9–15.
- Reisberg, B., Prichep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., Monteiro, I., Torossian, C., Vedvyas, A., Ashraf, N., Jamil, I. A., & de Leon, M. J. (2008). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 4(1 Suppl 1), S98–S108. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.11.017>
- Reitan, R.M. (1958) Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276

- Ritchie, K., & Kildea, D. (1995). Is senile dementia "age-related" or "ageing-related"?--evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet (London, England)*, 346(8980), 931–934. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91556-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91556-7)
- Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., Verhey, F. R., Yessavage, J., Clement, J. P., Drapier, D., Bayle, F., Benoit, M., Boyer, P., Lorca, P. M., Thibaut, F., Gauthier, S., Grossberg, G., Vellas, B., & Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 24(2), 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001>
- Robinson, M., Lee, B. Y., & Hane, F. T. (2017). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 57(2), 317–330. <https://doi.org/10.3233/JAD-161149>
- Rönnemaa, E., Zethelius, B., Sundelöf, J., Sundström, J., Degerman-Gunnarsson, M., Berne, C., Lannfelt, L., & Kilander, L. (2008). Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 71(14), 1065–1071. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310646.32212.3a>
- Rosenberg, P. B., Nowrangi, M. A., & Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits?. *Molecular aspects of medicine*, 43-44, 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.05.005>
- Rossi, A., Galla, L., Gomiero, C., Zentilin, L., Giacca, M., Giorgio, V., Calì, T., Pozzan, T., Greotti, E., & Pizzo, P. (2021). Calcium Signaling and Mitochondrial Function in Presenilin 2 Knock-Out Mice: Looking for Any Loss-of-Function Phenotype Related to Alzheimer's Disease. *Cells*, 10(2), 204. <https://doi.org/10.3390/cells10020204>

- Ruitenbergh, A., den Heijer, T., Bakker, S. L., van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Breteler, M. M. (2005). Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Annals of neurology*, 57(6), 789–794. <https://doi.org/10.1002/ana.20493>
- Sambuco N. (2021). Sex differences in the aging brain? A voxel-based morphometry analysis of the hippocampus and the amygdala. *Neuroreport*, 32(16), 1320–1324. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001728>
- Sando, S. B., Melquist, S., Cannon, A., Hutton, M. L., Sletvold, O., Saltvedt, I., White, L. R., Lydersen, S., & Aasly, J. O. (2008). APOE epsilon 4 lowers age at onset and is a high-risk factor for Alzheimer's disease; a case control study from central Norway. *BMC neurology*, 8, 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-9>
- Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R. G., Klauber, M. R., Schafer, K., Grundman, M., Woodbury, P., Growdon, J., Cotman, C. W., Pfeiffer, E., Schneider, L. S., & Thal, L. J. (1997). A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *The New England journal of medicine*, 336(17), 1216–1222. <https://doi.org/10.1056/NEJM199704243361704>
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., Michel, B., Puel, M., Volteau, M., Touchon, J., Verny, M., & Dubois, B. (2007). Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*, 69(19), 1859–1867. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7>
- Saunders, A. M., Schmeider, K., Breitner, J. C., Benson, M. D., Brown, W. T., Goldfarb, L., Goldgaber, D., Manwaring, M. G., Szymanski, M. H., & McCown, N. (1993). Apolipoprotein E epsilon 4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. *Lancet (London, England)*, 342(8873), 710–711. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91709-u](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91709-u)

- Savva, G. M., Zaccai, J., Matthews, F. E., Davidson, J. E., McKeith, I., Brayne, C., & Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (2009). Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 194(3), 212–219.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.049619>
- Scheuner, D., Eckman, C., Jensen, M., Song, X., Citron, M., Suzuki, N., Bird, T. D., Hardy, J., Hutton, M., Kukull, W., Larson, E., Levy-Lahad, E., Viitanen, M., Peskind, E., Poorkaj, P., Schellenberg, G., Tanzi, R., Wasco, W., Lannfelt, L., Selkoe, D., ... Younkin, S. (1996). Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature medicine*, 2(8), 864–870. <https://doi.org/10.1038/nm0896-864>
- Schreiner, A. S. (2001). Aggressive behaviors among demented nursing home residents in Japan. *International journal of geriatric psychiatry*, 16(2), 209-215.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(9), 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*, 8(6), 595–608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
- Serra, L., Perri, R., Cercignani, M., Spanò, B., Fadda, L., Marra, C., Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., & Bozzali, M. (2010). Are the behavioral symptoms of Alzheimer's disease directly associated with neurodegeneration? *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 21(2), 627–639.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100048>

- Shi, H. J., Wang, S., Wang, X. P., Zhang, R. X., & Zhu, L. J. (2023). Hippocampus: Molecular, Cellular, and Circuit Features in Anxiety. *Neuroscience bulletin*, 39(6), 1009–1026.
<https://doi.org/10.1007/s12264-023-01020-1>
- Shim, K. H., Kang, M. J., Suh, J. W., Pyun, J. M., Ryoo, N., Park, Y. H., Youn, Y. C., Jang, J. W., Jeong, J. H., Park, K. W., Choi, S. H., Suk, K., Lee, H. W., Ko, P. W., Lee, C. N., Lim, T. S., An, S. S. A., Kim, S., & Alzheimer's Disease All Markers (ADAM) Research group (2020). CSF total tau/ α -synuclein ratio improved the diagnostic performance for Alzheimer's disease as an indicator of tau phosphorylation. *Alzheimer's research & therapy*, 12(1), 83.
<https://doi.org/10.1186/s13195-020-00648-9>
- Shoji, M., Hirai, S., Yamaguchi, H., Harigaya, Y., & Kawarabayashi, T. (1990). Amyloid beta-protein precursor accumulates in dystrophic neurites of senile plaques in Alzheimer-type dementia. *Brain research*, 512(1), 164–168. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91187-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91187-1)
- Shulman, K.I. (2000). Clock drawing: is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 548-561.
- Sims, N. R., Bowen, D. M., Allen, S. J., Smith, C. C., Neary, D., Thomas, D. J., & Davison, A. N. (1983). Presynaptic cholinergic dysfunction in patients with dementia. *Journal of neurochemistry*, 40(2), 503–509. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1983.tb11311.x>
- Sinnet, E.R. & Holen, M.C. (1999). Assessment of memory functioning among an aging sample. *Psychological Reports*, 84, 339-350.
- Snow, W.G. (1987). Standardization of test administration and scoring criteria: some shortcomings of current practice with the Halstead-Reitan Test Battery. *The Clinical Neuropsychologist*, 1, 250-262.

- Son, J. H., Han, D. H., Min, K. J., & Kee, B. S. (2013). Correlation between gray matter volume in the temporal lobe and depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*, 548, 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.05.021>
- Sotiropoulos, I., Catania, C., Pinto, L. G., Silva, R., Pollerberg, G. E., Takashima, A., Sousa, N., & Almeida, O. F. (2011). Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(21), 7840–7847. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0730-11.2011>
- Sparks D. L. (1997). Coronary artery disease, hypertension, ApoE, and cholesterol: a link to Alzheimer's disease?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 826, 128–146. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48466.x>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr, 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., Wagster, M. V., ... 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 : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Staekenborg, S. S., Su, T., van Straaten, E. C., Lane, R., Scheltens, P., Barkhof, F., & van der Flier, W. M. (2010). Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia; differences between small- and large-vessel disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 81(5), 547–551. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.187500>

- Staff, R. T., Shanks, M. F., Macintosh, L., Pestell, S. J., Gemmell, H. G., & Venneri, A. (1999). Delusions in Alzheimer's disease: spet evidence of right hemispheric dysfunction. *Cortex*, 35(4), 549-560.
- Starkstein, S. E., Migliorelli, R., Manes, F., Tesón, A., Petracca, G., Chemerinski, E., Sabe, L., & Leiguarda, R. (1995). The prevalence and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, 2(6), 540–546.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1995.tb00171.x>
- Starkstein, S. E., Mizrahi, R., Capizzano, A. A., Acion, L., Brockman, S., & Power, B. D. (2009). Neuroimaging correlates of apathy and depression in Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 21(3), 259–265.
<https://doi.org/10.1176/jnp.2009.21.3.259>
- Starkstein, S. E., Petracca, G., Chemerinski, E., & Kremer, J. (2001). Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*, 158(6), 872–877.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.872>
- Starkstein, S. E., Vázquez, S., Petracca, G., Sabe, L., Migliorelli, R., Tesón, A., & Leiguarda, R. (1994). A SPECT study of delusions in Alzheimer's disease. *Neurology*, 44(11), 2055–2059.
<https://doi.org/10.1212/wnl.44.11.2055>
- Stavitsky, K., Brickman, A. M., Scarmeas, N., Torgan, R. L., Tang, M. X., Albert, M., Brandt, J., Blacker, D., & Stern, Y. (2006). The progression of cognition, psychiatric symptoms, and functional abilities in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 63(10), 1450–1456. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.10.1450>
- Stern Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, 11(11), 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)

- Storandt, M., & Hill, R. D. (1989). Very mild senile dementia of the Alzheimer type. II. Psychometric test performance. *Archives of neurology*, 46(4), 383–386.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520400037017>
- Storandt, M., Botwinick, J., Danziger, W.L. et al. (1984). Psychometric differentiation of mild senile dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 41, 497-499.
- Strittmatter, W. J., & Roses, A. D. (1995). Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(11), 4725-4727.
- Stuss, D.T., Stethem, L.L, Hugenholtz, H., & Richard, M.T. (1989). Traumatic brain injury. *The Clinical Neuropsychologist*, 3, 145-156.
- Sultzer, D. L. (1997). Neuroimaging and the origin of psychiatric symptoms in dementia. *International Psychogeriatrics*, 8(S3), 239-243.
- Sultzer, D. L., Brown, C. V., Mandelkern, M. A., Mahler, M. E., Mendez, M. F., Chen, S. T., & Cummings, J. L. (2003). Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*, 160(2), 341–349.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.2.341>
- Sultzer, D. L., Mahler, M. E., Mandelkern, M. A., Cummings, J. L., Van Gorp, W. G., Hinkin, C. H., & Berisford, M. A. (1995). The relationship between psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 7(4), 476–484. <https://doi.org/10.1176/jnp.7.4.476>
- Sundermann, E. E., Katz, M. J., & Lipton, R. B. (2017). Sex Differences in the Relationship between Depressive Symptoms and Risk of Amnesic Mild Cognitive Impairment. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 25(1), 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.08.022>

- Sweet, R. A., Hamilton, R. L., Lopez, O. L., Klunk, W. E., Wisniewski, S. R., Kaufer, D. I., Healy, M. T., & DeKosky, S. T. (2000). Psychotic symptoms in Alzheimer's disease are not associated with more severe neuropathologic features. *International psychogeriatrics*, 12(4), 547–558. <https://doi.org/10.1017/s1041610200006657>
- Swerdlow, R. H., Koppel, S., Weidling, I., Hayley, C., Ji, Y., & Wilkins, H. M. (2017). Mitochondria, Cybrids, Aging, and Alzheimer's Disease. *Progress in molecular biology and translational science*, 146, 259–302. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.12.017>
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., Zamora, D., Goodkind, M., Bell, K., Stern, Y., & Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of general psychiatry*, 63(8), 916–924. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.916>
- Talbot, K., Wang, H. Y., Kazi, H., Han, L. Y., Bakshi, K. P., Stucky, A., Fuino, R. L., Kawaguchi, K. R., Samoyedny, A. J., Wilson, R. S., Arvanitakis, Z., Schneider, J. A., Wolf, B. A., Bennett, D. A., Trojanowski, J. Q., & Arnold, S. E. (2012). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *Journal of Clinical Investigation*, 122(4), 1316-1338. <https://doi.org/10.1172/JCI59903>
- Tao, Y., Peters, M. E., Drye, L. T., Devanand, D. P., Mintzer, J. E., Pollock, B. G., Porsteinsson, A. P., Rosenberg, P. B., Schneider, L. S., Shade, D. M., Weintraub, D., Yesavage, J., Lyketsos, C. G., & Munro, C. A. (2018). Sex Differences in the Neuropsychiatric Symptoms of Patients With Alzheimer's Disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 33(7), 450–457. <https://doi.org/10.1177/1533317518783278>
- Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S. K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H., & Pirttilä, T. (2009). Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-

type pathologic changes in the brain. *Archives of neurology*, 66(3), 382–389.

<https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.596>

Taragano, F., & Allegri, R. (2003). Mild behavioral impairment: The early diagnosis. Presented at the Eleventh International Congress of the International Psychogeriatric Association.

Tekin, S., Mega, M. S., Masterman, D. M., Chow, T., Garakian, J., Vinters, H. V., & Cummings, J. L. (2001). Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 49(3), 355–361.

Tekin, S., Mega, M. S., Masterman, D. M., Chow, T., Garakian, J., Vinters, H. V., & Cummings, J. L. (2001). Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 49(3), 355–361.

Terry, A. V., Jr, & Buccafusco, J. J. (2003). The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 306(3), 821–827.

<https://doi.org/10.1124/jpet.102.041616>

Toledo, J. B., Shaw, L. M., & Trojanowski, J. Q. (2013). Plasma amyloid beta measurements - a desired but elusive Alzheimer's disease biomarker. *Alzheimer's research & therapy*, 5(2), 8.

<https://doi.org/10.1186/alzrt162>

Tombaugh, T.N, & McIntyre, N.J. (1992). The Mini-mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40, 922-935

Toran-Allerand, C. D., Miranda, R. C., Bentham, W. D., Sohrabji, F., Brown, T. J., Hochberg, R. B., & MacLusky, N. J. (1992). Estrogen receptors colocalize with low-affinity nerve growth factor receptors in cholinergic neurons of the basal forebrain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(10), 4668–4672.

<https://doi.org/10.1073/pnas.89.10.4668>

- Trojanowski, J. Q., Smith, A. B., Hurn, D., & Lee, V. M. (2005). Microtubule-stabilising drugs for therapy of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders with axonal transport impairments. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 6(5), 683–686.
<https://doi.org/10.1517/14656566.6.5.683>
- Tsang, S. W., Francis, P. T., Esiri, M. M., Wong, P. T., Chen, C. P., & Lai, M. K. (2008). Loss of [3H]4-DAMP binding to muscarinic receptors in the orbitofrontal cortex of Alzheimer's disease patients with psychosis. *Psychopharmacology*, 198(2), 251–259.
<https://doi.org/10.1007/s00213-008-1124-9>
- Tsuno, N., & Homma, A. (2009). What is the association between depression and Alzheimer's disease?. *Expert review of neurotherapeutics*, 9(11), 1667–1676.
<https://doi.org/10.1586/ern.09.106>
- Tunnard, C., Whitehead, D., Hurt, C., Wahlund, L. O., Mecocci, P., Tsolaki, M., Vellas, B., Spenger, C., Kłoszewska, I., Soininen, H., Lovestone, S., Simmons, A., & AddNeuroMed Consortium (2011). Apathy and cortical atrophy in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 26(7), 741–748. <https://doi.org/10.1002/gps.2603>
- Vakil, E., & Blachstein, H. (1997). Rey AVLT: Developmental norms for adults and the sensitivity of different memory measures to age. *The Clinical Neuropsychologist*, 11, 356-369
- van der Linde, R. M., Dening, T., Stephan, B. C., Prina, A. M., Evans, E., & Brayne, C. (2016). Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 209(5), 366–377.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.148403>
- Varma, A. R., Snowden, J. S., Lloyd, J. J., Talbot, P. R., Mann, D. M., & Neary, D. (1999). Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and

frontotemporal dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 66(2), 184–188. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.2.184>

Villemagne, V. L., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Rowe, C. C., Brooks, D. J., Hyman, B. T., Ikonomic, M. D., Ishii, K., Jack, C. R., Jagust, W. J., Johnson, K. A., Koeppe, R. A., Lowe, V. J., Masters, C. L., Montine, T. J., Morris, J. C., Nordberg, A., Petersen, R. C., Reiman, E. M., ... Drzezga, A. (2012). A β imaging: Feasible, pertinent, and vital to progress in Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 39(2), 209-219. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-2045-0>

Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2008). Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology*, 100(6), 3328–3342. <https://doi.org/10.1152/jn.90355.2008>

Warrington E. K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *The Quarterly journal of experimental psychology*, 27(4), 635–657. <https://doi.org/10.1080/14640747508400525>

Weamer, E. A., DeMichele-Sweet, M. A., Cloonan, Y. K., Lopez, O. L., & Sweet, R. A. (2016). Incident Psychosis in Subjects With Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's Disease. *The Journal of clinical psychiatry*, 77(12), e1564–e1569. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10617>

Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale Revised. New York: The Psychological Corporation, 1981.

Wechsler, D. (1997) Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio: The Psychological Corporation

Weiss, E. M., Ragland, J. D., Bressinger, C. M., Bilker, W. B., Deisenhammer, E. A., & Delazer, M. (2006). Sex differences in clustering and switching in verbal fluency tasks. *Journal of the*

International Neuropsychological Society: JINS, 12(4), 502–509.

<https://doi.org/10.1017/s1355617706060656>

Whitehouse, P. J., Price, D. L., Clark, A. W., Coyle, J. T., & DeLong, M. R. (1981). Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Annals of neurology*, 10(2), 122–126. <https://doi.org/10.1002/ana.410100203>

Wilcock, G. K., Esiri, M. M., Bowen, D. M., & Smith, C. C. (1982). Alzheimer's disease. Correlation of cortical choline acetyltransferase activity with the severity of dementia and histological abnormalities. *Journal of the neurological sciences*, 57(2-3), 407–417.

[https://doi.org/10.1016/0022-510x\(82\)90045-4](https://doi.org/10.1016/0022-510x(82)90045-4)

Wilson R.S, & Kaszniak, A.W. (1986). Longitudinal changes: Progressive idiopathic dementia. In L.W. Poon (Ed.), *Handbook for clinical memory assessment of older adults*. Washington D.C.: American Psychological Association

Wilson, R. S., Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., Aggarwal, N. T., Schneider, J. S., Bach, J., Pilat, J., Beckett, L. A., Arnold, S. E., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*, 59(3), 364–370. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.3.364>

Wolfova, K., Creese, B., Aarsland, D., Ismail, Z., Corbett, A., Ballard, C., Hampshire, A., & Cermakova, P. (2022). Gender/Sex Differences in the Association of Mild Behavioral Impairment with Cognitive Aging. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 88(1), 345–355. <https://doi.org/10.3233/JAD-220040>

Woodard, J.L., Dunlosky, J.A. & Salthouse. T.A. (1999). Task decomposition analysis of intertrial free recall performance on the Rey Auditory Verbal Learning Test in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21, 666-676

- World Health Organization (WHO). (1993). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization.
- Wragg, R. E., & Jeste, D. V. (1989). Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*, 146(5), 577–587. <https://doi.org/10.1176/ajp.146.5.577>
- Xu, W. L., von Strauss, E., Qiu, C. X., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2009). Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 52(6), 1031–1039. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1323-x>
- Yaffe, K., Blackwell, T., Gore, R., Sands, L., Reus, V., & Browner, W. S. (1999). Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Archives of general psychiatry*, 56(5), 425–430. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.5.425>
- Yang, H., Xu, H., Li, Q., Jin, Y., Jiang, W., Wang, J., Wu, Y., Li, W., Yang, C., Li, X., Xiao, S., Shi, F., & Wang, T. (2019). Study of brain morphology change in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment compared with normal controls. *General psychiatry*, 32(2), e100005. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2018-100005>
- Yokoi, Y., Takano, H., Sakata, M., Maruo, K., Nakagome, K., & Matsuda, H. (2019). Discrete effect of each mild behavioural impairment category on dementia conversion or cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 19(6), 591–600. <https://doi.org/10.1111/psyg.12447>
- You, S. C., Walsh, C. M., Chiodo, L. A., Ketelle, R., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2015). Neuropsychiatric Symptoms Predict Functional Status in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 48(3), 863–869. <https://doi.org/10.3233/JAD-150018>

- Zetterberg H. (2017). Review: Tau in biofluids - relation to pathology, imaging and clinical features. *Neuropathology and applied neurobiology*, 43(3), 194–199.
<https://doi.org/10.1111/nan.12378>
- Zhou, J., Greicius, M. D., Gennatas, E. D., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Rabinovici, G. D., Kramer, J. H., Weiner, M., Miller, B. L., & Seeley, W. W. (2010). Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*, 133(Pt 5), 1352–1367. <https://doi.org/10.1093/brain/awq075>
- Zlokovic B. V. (2005). Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends in neurosciences*, 28(4), 202–208. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.02.001>
- Zlokovic B. V. (2008). The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*, 57(2), 178–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.003>
- Zlokovic B. V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 12(12), 723–738.
<https://doi.org/10.1038/nrn3114>
- Zubenko, G. S., Moossy, J., Martinez, A. J., Rao, G., Claassen, D., Rosen, J., & Kopp, U. (1991). Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Archives of neurology*, 48(6), 619–624. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530180075020>