



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

*Correlati clinico-funzionali nel Mild Cognitive Impairment: la
P.E.T. con 18-Fluorodesossiglucosio come predittore di
progressione a Malattia di Alzheimer*

Relatore
Chiar.mo Prof. *Ubaldo Bonuccelli*

Candidata
Agnese Costanza Massafra

ANNO ACCADEMICO 2013 / 2014

INDICE

RIASSUNTO	pag. 2
Capitolo I: IL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT	pag. 3
1.1 Definizione: cenni storici	pag. 3
1.2 Epidemiologia e tasso di incidenza	pag. 7
1.3 Fattori di rischio	pag. 8
1.4 Conversione a Malattia di Alzheimer	pag. 9
1.5 Trattamento	pag. 20
Capitolo II: LA MALATTIA DI ALZHEIMER	pag. 21
2.1 Quadro clinico	pag. 21
2.2 Diagnosi	pag. 22
2.3 Diagnosi differenziale	pag. 27
2.4 Neuropatologia e Patogenesi	pag. 29
2.5 Forme ereditarie	pag. 34
2.6 Storia naturale	pag. 37
2.7 Fattori prognostici	pag. 37
2.8 Trattamento	pag. 39
Capitolo III: LA TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI (PET)....	pag. 42
3.1 Strumentazione PET	pag. 42

3.2 Applicazione della PET con [18F]FDG nelle demenze pag. 45

3.3 PET e Mild Cognitive Impairment pag. 48

RAZIONELE E OBIETTIVI DELLO STUDIO..... pag. 51

MATERIALI E METODI pag. 52

RISULTATI pag. 61

DISCUSSIONE pag. 81

CONCLUSIONI pag. 91

BIBLIOGRAFIA pag. 92

RIASSUNTO

La Malattia di Alzheimer è la causa più comune di demenza neurodegenerativa. Con l'aumento dell'età della popolazione è divenuta la patologia cerebrale degenerativa più frequente: colpisce, infatti, circa il 10% della popolazione al di sopra dei 75 anni.

Nel corso degli anni si è delineata l'importanza di una diagnosi sempre più precoce, in virtù di potenziali terapie "disease modifying", con l'introduzione negli ultimi anni di una condizione precedente premorbosa di "Mild Cognitive Impairment" (MCI).

Approssimativamente, il 10-15% annuo dei pazienti con MCI progredisce ad AD.

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi volti all'individuazione di biomarcatori in vivo di conversione verso AD, tra i quali emerge il ruolo della PET con FDG.

Oggetto della presente tesi è lo studio dell'utilità della PET cerebrale con FDG, associata alle informazioni derivate dai sintomi clinici, neuropsicologici e neuropsichiatrici, nella predittività di conversione da MCI a AD.

Mediante uno studio retrospettivo condotto su 39 pazienti con MCI amnesico, sono state valutate le caratteristiche cliniche quali età di esordio, severità dei sintomi cognitivi e comportamentali, presenza di alterazioni del linguaggio ed è stato analizzato se queste erano associate a uno specifico pattern di metabolismo cerebrale.

Dai risultati emerge che le informazioni derivanti dalla PET con FDG, anche mediante l'individuazione di indici quantitativi, sono in grado di predire la conversione e il timing di conversione in pazienti con MCI. Inoltre, parametri clinici quali severità dei sintomi cognitivi, alterazioni del linguaggio e disturbi comportamentali contribuiscono all'individuazione di MCI converters e alla predizione del tempo di conversione.

In conclusione, un approccio combinato clinico e strumentale mediante PET con FDG è in grado di predire con sensibilità e specificità adeguate la conversione e il tempo di conversione di MCI amnesici verso AD, consentendo una diagnosi sempre più precoce di malattia.

CAPITOLO I

IL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

1.1 Definizione: cenni storici

Il concetto di Mild Cognitive Impairment (MCI) è stato introdotto per definire la fase di transizione tra l'invecchiamento normale e il quadro patologico di demenza. Si riferisce a una popolazione di soggetti anziani (età maggiore di 65 anni) che, di fronte a un subclinico deficit cognitivo, non sono compromessi nella loro funzionalità quotidiana e che sono potenzialmente a rischio di sviluppare demenza di Alzheimer [1].

Dal punto di vista clinico questa condizione è stata codificata negli anni con varie definizioni e classificazioni al fine di individuare, in modo sempre più dettagliato e funzionale al lavoro dei clinici e dei ricercatori, una condizione di pre-demenza sulla quale intervenire (Tabella 1).

DEFINIZIONE	AUTORE	CARATTERISTICHE
Smemoratezza senile benigna	Kral (1962)	Disturbi di memoria
Perdita di memoria legata all'età	Crook et al (1986)	Deterioramento mnesico dimostrato da una riduzione nei test cognitivi formali
Dimenticanze in età senile	Blackford and LaRue (1989)	Deterioramento mnesico dimostrato da una riduzione nei test cognitivi formali ma con una riduzione > 50% in una specifica batteria testistica
Declino cognitivo associato all'età	Levy et al (1994)	Deterioramento in uno dei test cognitivi
Deterioramento cognitivo età correlato	DSM IV (1994)	Oggettivo declino nelle abilità cognitive
Deficit cognitivo in assenza di demenza	Graham et al (1997)	Deterioramento mnesico circoscritto e basso punteggio al MMSE
Mild Neurocognitive Decline	DSM IV (2000)	Deficit di memoria d'apprendimento, deficit linguistico e delle funzioni esecutive
Mild Cognitive Decline	ICD-10 (2000)	Disturbo della memoria di apprendimento e di concentrazione dimostrato nei test
Mild Cognitive Impairment	Peterson et al (2000)	Disturbi mnesici e deficit nei test cognitivi ma quadro cognitivo globale nella norma

TABELLA 1. Terminologia per la descrizione della condizione di demenza iniziale

Nel 1962 è stato introdotto il termine “benign senescent forgetfulness” (smemoratezza senile benigna) per indicare una perdita di memoria lieve, relativamente non progressiva, legata all’invecchiamento normale [2]. Questo termine, per quanto generico, rappresenta il primo tentativo di differenziare da un punto di vista clinico la demenza vera e propria dalle modificazioni cognitive e comportamentali riscontrabili nelle persone anziane e legate al processo fisiologico dell’invecchiamento.

In seguito sono stati utilizzati termini più precisi da un punto di vista clinico.

Il gruppo di lavoro del *National Institute of Mental Health* americano ha introdotto nel 1986 la categoria nosografica dell’”Age-Associated Memory Impairment” (AAMI: perdita di memoria legata all’età) per definire un disturbo di memoria lieve dell’anziano, non correlato ad altri deficit neuropsicologici o a processi patologici causali, di entità tale da non interferire con la vita quotidiana.

Nel *Manuale Diagnostico dei Disturbi Mentali IV* (2000) è stato incluso il termine “Age-Related Cognitive Decline” (deterioramento cognitivo età-correlato) per definire un declino delle funzioni cognitive identificato in modo obiettivo conseguente al processo di invecchiamento e non attribuibile a malattia mentale o neurologica [3].

Rispetto all’AAMI, i criteri per l’”Aging-Associated Cognitive Decline” (AACD, declino cognitivo associato all’invecchiamento), proposto dall’*International Psychogeriatric Association*, prevedono una valutazione neuropsicologica più estesa, non limitata alla memoria, in associazione a standard di riferimento specifici per l’età e il livello di istruzione [4].

Nel 1997 viene introdotto il modello del “Cognitive Impairment No Dementia” (CIND) per identificare funzioni cognitive lievemente deficitarie ma insufficienti per costituire una demenza [5].

I criteri definitivi di diagnosi tuttora utilizzati sono stati stabiliti nel 1999, anno in cui il gruppo di studio della *Mayo Clinic* definisce la condizione di “Mild Cognitive Impairment” (MCI: declino cognitivo lieve) e ne descrive la storia naturale [1].

Lo studio di Peterson e colleghi prevedeva la valutazione di soggetti che venivano indirizzati alla Mayo Clinic perché il soggetto stesso o un familiare esprimevano preoccupazione riguardo alla funzione cognitiva o perché il medico evidenziava un cambiamento cognitivo del soggetto in esame. Dopo una completa valutazione anamnestica, neuropsicologica, laboratoristica e strumentale atta all’esclusione dallo studio

dei pazienti con Malattia di Alzheimer o con quadri di demenza definiti reversibili, la diagnosi di MCI veniva posta in presenza di disturbi soggettivi di memoria riferiti dal paziente o da un familiare e deficit obiettivi di memoria misurati con test psicometrici ma con conservazione dell'autonomia nella vita quotidiana e le altre funzioni cognitive nella norma, in assenza di demenza o di altre condizioni che possano spiegare il deficit organico. Nel 2001 al *Current Concepts in MCI Conference* è stato proposto di inserire nella definizione di MCI non solo i deficit mnesici ma anche l'alterazione delle altre funzioni cognitive [6].

E' stata quindi proposta un'ulteriore classificazione del MCI sulla base di (Tabella 2):

- ° Alterazioni neuropsicologiche [7]:
 - MCI amnesico (aMCI): disturbo di memoria isolato
 - MCI a dominio multiplo (mdMCI): deficit in più domini cognitivi (linguaggio, funzioni esecutive, funzioni visuospatiali, in presenza o meno di disturbo della memoria)
 - MCI a dominio singolo non amnesico (snMCI): deficit in un solo dominio cognitivo diverso dalla memoria
- ° Concomitanti sintomi clinici:
 - MCI con malattia cerebrovascolare (CVD)
 - MCI con parkinsonismo
 - MCI con sintomi neuropsichiatrici
 - MCI con sintomi psichici e comportamentali

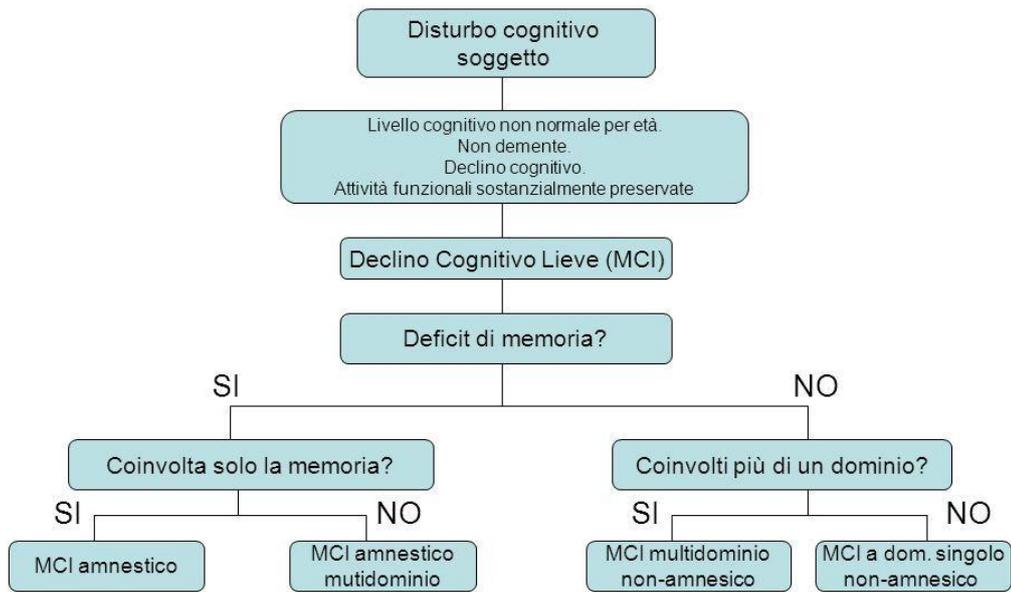


TABELLA 2. Schema diagnostico in grado di indirizzare verso una specifica forma di MCI [7]

La possibilità di identificare i pazienti con MCI risulta particolarmente importante in fase di prevenzione. Infatti, è nella fase di MCI che eventuali terapie neuroprotettive trovano indicazione.

Nel Maggio 2011, il *National Institute on Aging* e l'*Alzheimer Association* (NIA-AA) hanno pubblicato una revisione dei criteri diagnostici per la fase sintomatica della Malattia di Alzheimer e per la fase prodromica della stessa.

1.2 Epidemiologia e tasso di incidenza

L'incidenza dell'MCI non è tuttora ben definita e assume, nei vari studi, valori tra l'8,5 e il 76,8 per mille persone all'anno [8] [9].

Per quanto riguarda l'MCI amnesico a singolo dominio è stata riscontrata un'incidenza di 8,5-14 per mille persone all'anno [10] [11]; più bassa (5-9,23 per mille l'anno) risulta

invece l'incidenza dell'MCI amnesico a dominio multiplo [9] [12] e dell'MCI non amnesico [10].

Sono stati studiati diversi fattori demografici, per osservarne la correlazione con la presenza di MCI. E' stato riscontrato un notevole impatto dell'età sull'incidenza dell'MCI amnesico [10] [13] [14] [15]: maggiore è l'età, maggiore è il rischio di incidenza della malattia. Al contrario, non è stato riscontrato alcun contributo sull'incidenza da parte del sesso dei pazienti.

In due studi [13] [14] l'alto livello di istruzione è risultato essere fattore protettivo nell'incidenza del Mild Cognitive Impairment di tipo amnesico, al pari dell'attività cognitiva più sviluppata [16] [17] [18].

L'alto livello di istruzione è stato anche associato a un più ridotto rischio di Malattia di Alzheimer ma anche a un più rapido declino durante la malattia stessa [19].

Questi dati sono stati interpretati sulla base del fatto che i pazienti con un più elevato livello di istruzione presentano una riserva cognitiva maggiore rispetto ai pazienti con livello di istruzione più basso [20], che permette di compensare i deficit dovuti alla malattia e di posticipare l'esordio clinico dei sintomi; tuttavia, quando la malattia si manifesta, essa è in uno stadio più avanzato nei pazienti con un livello di istruzione maggiore ed è associata a un più rapido declino cognitivo.

Fattori vascolari quali l'ipertensione, l'attacco ischemico transitorio, lo stroke, l'emorragia cerebrale e la fibrillazione atriale sono stati identificati come possibili fattori di rischio per lo sviluppo di MCI [21] [13] [14] [10].

Anche l'allele $\epsilon 4$ dell'apolipoproteina E è un fattore di rischio per l'incidenza dell'MCI di tipo amnesico [14].

1.3 Fattori di rischio

Numerosi studi sono stati volti all'identificazione di possibili fattori di rischio per lo sviluppo di MCI, spesso con risultati contrastanti. La eterogeneità dei criteri di diagnosi per MCI è stata imputata come causa principale di queste divergenze.

Vari studi [22] [23] hanno sottolineato come l'ipertensione arteriosa e l'ipercolesterolemia possano costituire fattori di rischio per MCI: tuttavia, mentre studi con follow-up di almeno 4 anni hanno evidenziato una correlazione positiva tra questi fattori e il rischio di sviluppare MCI, altri studi [24] con un follow-up più breve, di circa 2 anni, hanno mostrato risultati contrastanti.

Infine, un altro studio [23] ha specificamente investigato la relazione tra fattori di rischio vascolare e MCI definito secondo Petersen [1] [25] concludendo che la presenza di tali fattori aumenterebbe il rischio di sviluppare, in età avanzata, il MCI.

L'allele $\epsilon 4$ dell'apolipoproteina E è noto per essere un fattore di rischio per le malattie vascolari [22] [26] e per la Malattia di Alzheimer [27]. E' stata perciò proposta una relazione tra Apo $\epsilon 4$ e aterosclerosi nell'eziologia della Malattia di Alzheimer [28].

Ad oggi, la presenza di uno o due alleli $\epsilon 4$ del gene apolipoproteina E è l'unica variabile genetica riconosciuta in grado di aumentare il rischio di demenza, mentre l'allele $\epsilon 2$ diminuisce tale rischio.

In un recente studio giapponese [29] è stata verificata una maggiore frequenza di Apo $\epsilon 4$ in pazienti con MCI amnesico, suggerendo per questi ultimi un maggior sviluppo di AD in futuro rispetto ai soggetti affetti da MCI non amnesico.

Un'ulteriore conferma della relazione tra Apo $\epsilon 4$ e AD è data dallo studio di Whiterair del 2010 [30] che ha verificato che i soggetti portatori di Apo $\epsilon 4$ dimostrano un declino cognitivo molto più rapido in termini di prestazioni in tutti i domini cognitivi e funzionali rispetto ai non portatori di Apo $\epsilon 4$.

1.4 Conversione a Malattia di Alzheimer

Numerosi studi hanno valutato le caratteristiche dei pazienti che convertono (cMCI) a demenza di Alzheimer rispetto quelli che non convertono (ncMCI). L'eterogeneità degli studi condotti non consente di stabilire ad oggi con certezza gli elementi in grado di predire una chiara conversione verso AD [1].

La stima del tasso di conversione in demenza varia notevolmente da studio in studio: si passa dal 4% al 40% per il tasso di conversione annuo [31] [25], fino al 20-50% a 3 anni [32] [33].

I tassi di conversione in soggetti derivanti dalla popolazione generale sono più bassi rispetto ai tassi individuati in soggetti che afferiscono ad ambulatori dedicati alle demenze, essendovi in questo secondo caso un bias di campionamento, in quanto la popolazione studiata è in qualche modo già preselezionata.

Lo studio MoVIES ha evidenziato un tasso di conversione a malattia di Alzheimer del MCI di tipo amnesico dell' 11,1-16,7%; dopo 10 anni il 27% dei soggetti con aMCI ha sviluppato una qualche forma di demenza (nel 23% dei casi la malattia di Alzheimer) [18].

Una review [34] ha valutato 32 studi sul tasso di conversione del Mild Cognitive Impairment a Malattia di Alzheimer: in 14 studi la percentuale di progressione risulta compresa tra 5,4% e 16,5% per anno; il tasso di conversione a un anno oscilla dal 10% al 33% (valutato in 5 studi), ed è simile a quello osservato a due anni (valutato in 7 studi) e a 5 anni (valutato in 4 studi); i 7 studi che osservano la progressione della malattia dopo un periodo di almeno 5 anni mostrano un tasso di conversione di circa il 33%.

Nello studio prospettico di popolazione PAQUID [12], Larrie e colleghi hanno riscontrato che più del 40% delle persone con MCI è ritornato alla normalità cognitiva in 2-3 anni, come confermato da un altro studio [35]. Entrambi gli studi concordano sul fatto che non tutti i pazienti con MCI sviluppano demenza di Alzheimer.

Negli ultimi anni si sono accumulati dati neuropatologici e clinici [36] che sembrano evidenziare che alcuni indicatori biologici della Malattia di Alzheimer potrebbero essere utilizzati per distinguere tra cMCI e ncMCI (Figura 1).

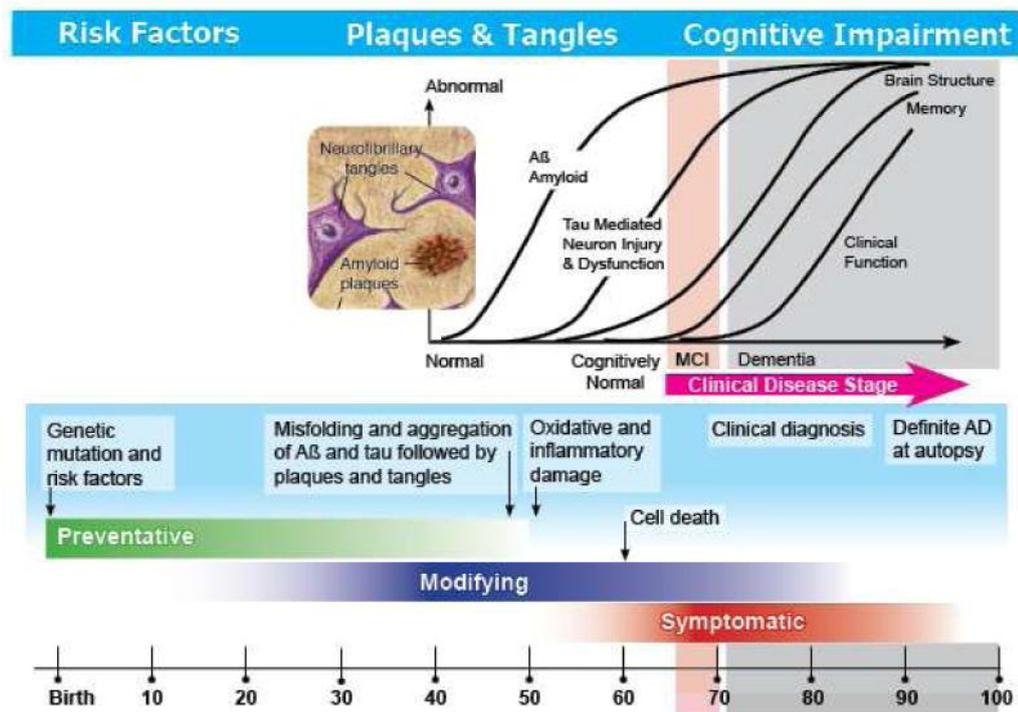


FIGURA 1. Progressione nel tempo della Malattia di Alzheimer

Sono stati condotti numerosi studi al fine di individuare biomarcatori di conversione verso AD, clinici, laboratoristici, morfologici (tramite MRI), liquorali (CSF) e funzionali (tramite metodiche di medicina nucleare).

Gli indicatori biologici più accreditati attualmente sono l'atrofia ippocampale (dovuta alla deposizione di placche e grovigli neuro-fibrillari nel lobo temporale mesiale), le alte concentrazioni di proteina Tau nel CSF (determinata dal danno neuronale e assonale causato dai grovigli neuro-fibrillari) e le anomalie funzionali a livello della corteccia temporo-parietale e cingolata posteriore rilevate con la FDG-PET (dovute a deafferentazione da danno temporale mesiale), queste ultime caratterizzate da una comparsa ancora più precoce rispetto all'atrofia ippocampale [37].

I pazienti con MCI che svilupperanno demenza hanno volume ippocampale minore alla RM, alti livelli di proteina Tau nel CSF e deficit metabolici alla PET rispetto ai pazienti con MCI che non peggioreranno [36] [38].

Quale dei marcatori di malattia sia più promettente per il futuro impiego nella routine clinica non è ancora chiaro. L'accuratezza dei singoli marcatori varia tra il 40% e il 100% ma gli studi sono scarsamente confrontabili per l'incerta affabilità degli attuali criteri quando utilizzati in diversi centri clinici, l'eterogeneità dei pazienti MCI considerati e la piccola dimensione dei gruppi finora studiati [32].

Età e sesso

Una precoce età all'esordio è stata correlata con una rapida progressione verso AD e con una ridotta sopravvivenza [39] [40], benché siano stati riportati anche risultati opposti [41] e in alcuni studi [42] [43] non sia emersa nessuna associazione tra età di esordio e progressione di malattia. Questo è imputabile alla differenza di tempo di follow-up e alle caratteristiche dei pazienti selezionati [44].

Alcune ricerche [45] [46] hanno osservato che la proporzione di pazienti con Mild Cognitive Impairment che convertono a Malattia di Alzheimer si riduce con il passare degli anni di follow-up. Infatti, in uno studio [47] condotto su 211 pazienti MCI con un follow-up di 8 anni è stato osservato che solo nei primi 4 anni di follow-up il rischio di convertire ad AD era significativamente superiore rispetto a quello delle 587 persone sane; coloro che non avevano mostrato progressione di malattia entro i primi 4 anni di follow-up, nei successivi 4 anni avevano un rischio di conversione simile alle persone cognitivamente integre.

Nonostante pazienti affetti da Mild Cognitive Impairment di sesso maschile presentino, come del resto la popolazione normale, una minore sopravvivenza, il genere non influisce sulla velocità di progressione della malattia e sulla sua conversione in AD [43].

Modalità di esordio e severità dei sintomi

Gli studi mostrano che i pazienti affetti da MCI a dominio multiplo hanno una probabilità significativamente maggiore di sviluppare demenza rispetto ai pazienti con un MCI amnesico [32].

Negli studi clinici, la scala più usata per lo studio della severità e dell'andamento dei sintomi cognitivi è l'Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog). Tuttavia, nella pratica clinica, viene utilizzato il punteggio del Mini Mental State Examination (MMSE) per una valutazione del deterioramento cognitivo.

In uno studio condotto su 126 pazienti con un follow-up di circa 3 anni [48] è stato osservato che i soggetti cMCI presentavano un punteggio al MMSE compreso tra 28,8 e 24,8, mentre i soggetti ncMCI avevano un punteggio più alto, compreso tra 29,2 e 25,6; tuttavia la differenza non è risultata significativa. Nello stesso studio, la differenza del punteggio al MMSE tra i pazienti converters (28,8-24,8) e i pazienti con Malattia di Alzheimer (23,8-23,5) è stata significativa ($p < 0,001$) [49].

Un altro studio [50] ha invece osservato che l'ADAS-Cog e il MMSE sono significativamente differenti tra i vari gruppi di malattia (controlli, MCI stabili e MCI che progrediscono ad AD) ma la significatività non è mantenuta tra i pazienti MCI che convertono e quelli che non convertono.

Sintomi neuropsichiatrici

Tra i maggiori studi condotti sui pazienti con Mild Cognitive Impairment, quello pubblicato dal gruppo di DeKosky [51] condotto su 824 pazienti mostra che circa il 50% dei pazienti con MCI presenta sintomi neuropsichiatrici clinicamente significativi nei mesi precedenti alla comparsa dei disturbi cognitivi.

I risultati sono stati confermati da un altro studio [52] in cui si è dimostrato come, nei soggetti con MCI, i sintomi non cognitivi più frequenti siano stati: depressione (39%), apatia (39%), irritabilità (29%) e ansia (25%), la cui prevalenza è risultata simile a quella registrata nei soggetti con AD lieve mentre è stata significativamente superiore a quella dei soggetti di controllo, in assenza di decadimento cognitivo. La presenza di segni psicologici e comportamentali è predittiva quindi di progressione di malattia: in particolare i quadri di apatia, secondo alcuni studi [53], sono fattore di rischio per la conversione a demenza.

L'apatia è il sintomo psico-comportamentale più frequente nella Malattia di Alzheimer, con una prevalenza variabile dal 29% al 70% dei casi [51].

Recentemente, Robert et al. [54] hanno sottolineato il ruolo dell'apatia nei soggetti affetti da Mild Cognitive Impairment, giungendo alla conclusione che i soggetti apatici hanno maggior rischio di sviluppare demenza nel corso degli anni.

Test neuropsicologici

I test neuropsicologici sono utilizzati nella pratica clinica per descrivere il declino cognitivo e per monitorare la conversione a Malattia di Alzheimer da uno stato di Mild Cognitive Impairment [55].

In uno studio [1] sono stati isolati 76 soggetti con MCI di tipo amnesico e sono stati confrontati con 234 controlli e 106 pazienti con AD lieve: i soggetti con aMCI, alla testistica neuropsicologica, presentavano una performance peggiore rispetto ai controlli in tutti i test di memoria, comprendenti l'apprendimento e il richiamo di liste di parole, di paragrafi e di materiale non verbale, mentre non differivano dai controlli nelle misure di cognitiv  globale. Rispetto ai pazienti con AD lieve, invece, i soggetti con aMCI risultavano simili nelle performance ai test di memoria, ma differivano significativamente nelle altre misure di cognitiv  globale.

Alcuni studi [56] che hanno analizzato retrospettivamente le prestazioni cognitive di pazienti affetti da Malattia di Alzheimer risalenti ad alcuni anni prima della diagnosi di demenza, hanno mostrato l'esistenza di una fase di Mild Cognitive Impairment in cui i deficit cognitivi descritti come possibili predittivi di demenza e individuabili da uno a tre anni prima dell'inizio clinico della malattia sono: deficit della memoria episodica, deficit della fluidit  verbale, deficit della denominazione e deficit del ragionamento astratto.

Infine,   stato osservato che esistono, nei test neuropsicologici, differenze significative tra il gruppo di controllo e il gruppo AD e tra il gruppo MCI-converters e il gruppo MCI-no converters per quanto riguarda quattro item [57] : Functional Assessment Questionnaire (FAQ), apprendimento di un racconto (rievocazione differita), Test di Rey (rievocazione immediata e rievocazione differita). In particolare, l'apprendimento di un racconto (rievocazione differita) si   dimostrato particolarmente sensibile (circa 91%) nella distinzione tra il gruppo di pazienti con Mild Cognitive Impairment che convertono e il gruppo di quelli che non convertono.

Esame del liquido cerebro-spinale (CSF)

Gli studi post-mortem e di neuro-imaging in vivo indicano che la formazione delle placche di amiloide nell'encefalo rappresenta uno dei fattori implicati nella sequenza di eventi patologici che avvengono da 20 a 30 anni prima delle manifestazioni cliniche della Malattia di Alzheimer [58]. L'amiloidosi cerebrale pu  essere valutata attraverso lo studio

del liquido cerebro-spinale: la presenza del peptide della β -amiloide, della proteina tau (t-Tau), della sua forma fosforilata (p-Tau) è considerata, negli ultimi criteri diagnostici di Dubois, un biomarker diagnostico per la Malattia di Alzheimer [59]. In particolare, un aumento liquorale dei livelli di t-Tau e della sua forma fosforilata (implicate nella formazione dei filamenti neurofibrillari responsabili dell'atrofia che caratterizza la malattia) e una riduzione della β -amiloide sono tra i più informativi biomarkers di Malattia di Alzheimer [60] [61].

Uno studio [62] effettuato su 154 pazienti ha osservato che la misurazione della proteina Tau è un indice migliore di quella della β -Amiloide nel predire la conversione da MCI ad AD entro un anno; oltre i tre anni, invece, è stato osservato il contrario.

La presenza di una bassa concentrazione di β -Amiloide nel liquido cerebro-spinale è associata alla progressione da Mild Cognitive Impairment alla Malattia di Alzheimer, mentre la concentrazione della p-Tau è associata al tempo di conversione (anormale: conversione in 0-5 anni; normale: conversione in 5-10 anni) [63].

E' stato inoltre riscontrato che il rapporto t-Tau/ $A\beta_{1-42}$ e il rapporto p-Tau/ $A\beta_{1-42}$ sono i più sensibili predittori di AD; entrambi mostrano una buona sensibilità anche nella prognosi [59].

Tuttavia, quando il CSF viene confrontato con altri biomarkers mostra un valore di predittività inferiore [64].

Risonanza Magnetica

Sono stati effettuati numerosi studi di MRI volti a identificare possibili marcatori morfologici di malattia [65].

A livello cerebrale, le zone colpite dalle modificazioni strutturali che avvengono nei pazienti con deterioramento cognitivo e che vengono rilevate con l'MRI sono: la corteccia entorinale, la corteccia parietale inferiore, la corteccia retrospleniale, il giro temporale medio e l'ippocampo [57]. L'atrofia in queste regioni è un fattore di predizione di progressione di malattia [66]. Queste strutture sono coinvolte nella memoria episodica e perciò rappresentano importanti predittori del declino delle performance mnestiche [57].

L'atrofia delle strutture temporali mediali è osservata nei pazienti con MCI già 3 anni prima che la demenza di Alzheimer sia diagnosticata; inoltre, un anno prima della diagnosi

clinica, l'atrofia raggiunge il giro temporale medio, le regioni temporali posteriori, l'ippocampo e il lobo parietale [67].

Il volume dell'ippocampo è stato identificato come possibile biomarcatore di malattia, sia per avere informazioni sull'atrofia che caratterizza la Malattia di Alzheimer, sia per monitorare i cambiamenti che indicano la progressione della neurodegenerazione [62].

Tuttavia, l'accuratezza diagnostica del volume ippocampale è limitata quando questo viene utilizzato come unico biomarker di malattia [64]. Inoltre, la sensibilità e la specificità di questa misurazione nella predizione della conversione da MCI ad AD risultano più basse di quelle osservate per altri indici come lo spessore corticale [62].

La spettroscopia protonica (MRS) rileva un aumento del metabolita gliale mio-inositolo e una riduzione del metabolita neuronale N-acetilasparginato, che rappresentano importanti mezzi per differenziare i pazienti con MCI e per predire le performance mnestiche [68] : la presenza di questi parametri, infatti, aumenta l'accuratezza diagnostica nei pazienti con MCI e, inoltre, predice un più veloce declino cognitivo nei pazienti con AD; infine, nei casi di Malattia di Alzheimer atipica in cui il volume ippocampale è normale, il rilevamento di queste anomalie all'MRS aumenta la probabilità di diagnosi di MCI e di futuro sviluppo di AD.

Uno studio ha dimostrato che i pazienti con MCI che presentavano atrofia ippocampale all'MRI e alterazioni metaboliche all'MRS avevano un aumentato rischio di incidenza di demenza rispetto ai pazienti che presentavano solo una delle due anomalie [65].

Tomografia a Emissione di Positroni con tracciante Pittsburgh compound B per l'amiloide (PIB-PET)

Di recente sono state identificati traccianti PET radioattivi per lo studio della β -amiloide. Il più studiato è il C11-PIB (Pittsburg compound) [69], da cui derivano altri due traccianti (Florbetaben e Florbetapir) fluorurati con ^{18}F presto disponibili in commercio [70].

I pazienti con Mild Cognitive Impairment che presentano una PIB-PET positiva hanno una probabilità significativamente maggiore di convertire a Malattia di Alzheimer rispetto ai pazienti negativi alla stessa indagine; inoltre il livello di ritenzione del tracciante PIB è tanto maggiore quanto più veloce è la conversione [71].

In diversi studi, il tasso di progressione della malattia è risultato più alto nei pazienti con maggior accumulo di tracciante alla PIB-PET: 30-67% vs 5-19% [72] [73] [74].

Il limite dei traccianti PET per amiloide è che non indicano la progressione di malattia: raggiungono un plateau di concentrazione cerebrale in circa 12 anni [75].

Tomografia a Emissione di Positroni con (18F)fluorodesossiglucosio (FDG-PET)

La PET con FDG è in grado di monitorare la progressione di malattia e quindi l'evoluzione da soggetti sani a MCI e da MCI verso AD.

I cambiamenti nel metabolismo glucidico associati a Malattia di Alzheimer compaiono almeno 1-2 anni prima della comparsa dei sintomi e sono strettamente correlati al Mild Cognitive Impairment [76].

Un importante studio [48] ha osservato che l'utilizzo del glucosio differisce nei soggetti con Mild Cognitive Impairment in base all'età d'esordio dei sintomi e alla severità dei sintomi: minore è l'età di esordio dei sintomi, maggiore è l'estensione dell'ipometabolismo glucidico (che può coinvolgere anche il lobo frontale, l'ippocampo, il cingolo e i nuclei della base); inoltre, minore è il punteggio ottenuto al MMSE maggiore è la probabilità di ipometabolismo nel talamo bilateralmente e nel nucleo caudato destro.

Nello stesso studio [48] la differenza risulta significativa per quanto riguarda l'età, la gravità di malattia e il tempo di conversione anche nei pazienti con MCI che convertono ad AD rispetto a quelli che non convertono: i pazienti che non convertono presentano un ipometabolismo limitato alle regioni parietali e al precuneo di destra ma quelli più anziani possono anche non presentare deficit metabolici correlati alla malattia; infine, nei pazienti che mostrano progressione di malattia entro un anno l'ipometabolismo è esteso, coinvolgendo il precuneo, il cingolo, la regione frontale mediale e laterale, le regioni temporali e quelle parietali.

L'ipometabolismo della corteccia entorinale è risultato significativamente associato alla conversione da controllo a Mild Cognitive Impairment [77].

E' stata quindi dimostrata l'importanza dell'FDG-PET come biomarker di Mild Cognitive Impairment e di possibile progressione a Malattia di Alzheimer: questa metodica di indagine funzionale risulta migliore dei test neuropsicologici nel predire il declino cognitivo, in accordo con il fatto che le manifestazioni patologiche della malattia anticipano di alcuni anni i deficit rilevati alla batteria testistica [78].

L'FDG-PET è risultata essere l'unico biomarker in grado, se utilizzato da solo, di aumentare significativamente il valore di predittività di conversione a Malattia di Alzheimer (in associazione ai dati di età, ApoE, ADAS-Cog e livello d'istruzione) [37]; i dati del CSF e della MRI non sono, invece, risultati significativi quando questi test venivano utilizzati da soli.

E' stato recentemente individuato un indice numerico PET per monitorare la progressione da Mild Cognitive Impairment a Malattia di Alzheimer [50].

Il PET-score è ottenuto da una formula che considera l' "AD t-sum", un indice calcolato con il software PMOD per la lettura delle immagini PET, in grado di quantificare la severità del deficit metabolico nelle aree parieto-temporali tipico dell'AD.

In uno studio [50] è stato osservato che la frequenza di un valore anomalo di PET-score era bassa nei controlli (10-20%) ma raggiungeva il 40-50% nei pazienti con MCI e l'85% nei pazienti con AD.

Lo stesso studio ha mostrato la presenza di un più alto PET-score nei pazienti in cui si verificava una progressione della malattia (controlli-MCI e MCI-AD) rispetto ai pazienti che restavano MCI e ai controlli, con una sensibilità del 57% e una specificità del 67%; invece, i punteggi ottenuti al MMSE e all'ADAS-Cog differivano solo tra i tre gruppi principali (controlli, MCI, AD) ma non mostravano differenze significative tra i pazienti MCI che progredivano e quelli che non progredivano ad AD.

Associazioni di biomarkers

Per aumentare la sensibilità e la specificità dei markers, è stata valutata la possibilità di associazione di singoli biomarcatori: tutti hanno mostrato complementarità in quanto il valore di predittività di progressione di malattia aumenta quando questi sono usati insieme rispetto a quando sono usati in singolo [79].

Analizzando tre modalità di neuroimaging, è stato osservato che la migliore predittività di progressione a Malattia di Alzheimer è data dall'associazione tra MRI e PIB-PET, con un aumento dell'accuratezza del 9% rispetto a quella osservata con l'impiego di una singola tecnica (76%) [69].

In uno studio [80], invece, è stata osservata la superiorità dell'FDG-PET rispetto all'MRI nei pazienti giovani nella predizione di conversione da MCI ad AD, perché l'atrofia è in

questi casi ristretta all'ippocampo: i cambiamenti strutturali, infatti, seguono quelli funzionali [48].

In uno studio [62] è stata confrontata l'utilità del CSF e degli indici MRI (volume ippocampale e riduzione dello spessore corticale) nella predizione di conversione a Malattia di Alzheimer, studiando 154 pazienti con MCI. E' stato osservato che la progressione che avveniva in un anno era meglio predetta dai markers di neurodegenerazione riscontrabili con l'MRI piuttosto che dalla presenza di amiloide; inoltre, è stato riscontrato il contrario nei pazienti in cui la progressione di malattia avveniva dopo i 3 anni. Infine, la riduzione dello spessore corticale si rivelava un biomarker migliore dell'atrofia ippocampale nel predire la conversione ad AD, così come la misurazione della proteina Tau nel CSF rispetto a quella della β -amiloide.

Lo studio sull'utilità della combinazione di MRI, CSF e FDG-PET nella progressione da MCI ad AD [81] ha mostrato che l'uso combinato delle tre modalità di indagine predice la conversione entro 18 mesi con una sensibilità del 91,5% e una specificità del 73,4%.

Analizzando un'unica modalità di neuroimaging, invece, è stato riscontrato che l'associazione dell'MRI con l'ADAS-Cog aumenta significativamente la capacità di predire il rischio di conversione, rispetto a entrambi i markers usati singolarmente. Questa aumenta ulteriormente se viene aggiunto il genotipo ApoE o il CSF, anche se l'aumento non è risultato significativo [64].

Risultati analoghi sono stati osservati in un altro studio [78] in cui è stato riscontrato che il neuroimaging risulta significativamente superiore sia al punteggio dei test neuropsicologici che alle alterazioni riscontrate nel CSF nel predire la progressione di malattia.

L'analisi della combinazione di tre biomarcatori (CSF, FDG-PET e MRI) ha portato alla conclusione che, se usati insieme, questi sono significativamente migliori nel predire la conversione da MCI ad AD rispetto all'uso singolo; comunque, tra tutti e tre i biomarker, solo la PET con FDG mostra un incremento significativo del valore di predizione se usata singolarmente [37]. Infine, l'utilizzo delle tre metodiche associato alle informazioni sull'età, sull'istruzione, sull'ApoE e sui test neuropsicologici rappresenta il miglior modello per predire la conversione ad AD.

1.5 Trattamento

A oggi non ci sono indicazioni per il trattamento di pazienti con MCI. Diversi studi sono in corso per testare agenti utilizzati nella Malattia di Alzheimer (inibitori dell'acetilcolinesterasi, antinfiammatori, statine, terapie anti-amiloidee, antiossidanti e vitamina E) anche nel MCI, ma il naturale assunto che l'intervento precoce possa ridurre il rischio di malattia rimane da dimostrare.

Alcuni trials clinici hanno fatto emergere il fatto che il trattamento con vitamina E o con un inibitore delle colinesterasi (*Donepezil*) non determina beneficio a lungo termine ma, se esiste un beneficio da tali farmaci, esso è limitato e transitorio [82].

Risultati incoraggianti sono stati riportati, invece, dall'utilizzo della riabilitazione cognitiva [83]: il successo del training cognitivo è legato alla severità del deterioramento. La stimolazione cognitiva risulta più efficace se unita alla terapia farmacologica, soprattutto nel ridurre i disturbi comportamentali, in particolare i sintomi depressivi [84].

Il trattamento di soggetti con MCI è attualmente non specifico: terapia dei fattori di rischio vascolari, terapia delle malattie concomitanti (depressione, ipotiroidismo, deficit di vitamina B12 e folati), sospensione, ove possibile, del trattamento con farmaci colinergici [38].

Un recente studio [85] ha valutato la possibilità di utilizzare un trattamento a base di nicotina per via transdermica in soggetti con MCI: i risultati hanno dimostrato, con un alto livello di significatività, che l'utilizzo di questo principio attivo via transdermica in soggetti non fumatori con MCI amnesico dà significativi miglioramenti nei test di attenzione, nei test mnemonici e rispetto alla velocità psicomotoria, con livelli di sicurezza e tollerabilità eccellenti. Lo studio andrà ampliato e approfondito.

CAPITOLO II

LA MALATTIA DI ALZHEIMER

2.1 Quadro clinico

La Malattia di Alzheimer (AD) è la causa più comune di demenza nella popolazione anziana dei Paesi Occidentali, rappresentando il 50-60% dei casi di deterioramento mentale a esordio tardivo [86].

Ha un decorso caratterizzato da un prevalente e iniziale deficit di memoria episodica, seguito dal progressivo, sequenziale impoverimento delle funzioni attentive ed esecutive, della memoria semantica, del linguaggio, dell'orientamento, delle abilità visuo-spaziali e della prassia. Secondo il DSM-IV, la graduale riduzione delle capacità cognitive interferisce con il normale svolgimento delle attività lavorative e/o sociali e può associarsi ad alterazioni comportamentali (allucinazioni, deliri di gelosia, agitazione, aggressività e depressione le più comuni).

In una fase successiva si perdono le abilità di lettura, scrittura e denominazione e si determina una progressiva, gerarchica compromissione delle capacità di eseguire attività anche abituali della vita quotidiana, con una precoce difficoltà nell'esecuzione delle più complesse e una relativa conservazione di quelle di base [38].

Nelle fasi terminali insorgono alterazioni della motilità (masticazione, deglutizione, stazione eretta).

L'esordio insidioso e il deterioramento progressivo sono tratti tipici della malattia.

I risultati di studi trasversali condotti su pazienti a vari livelli di gravità hanno consentito di formulare l'ipotesi di una progressione per stadi caratterizzati da specifici cluster di sintomi e segni cognitivi e funzionali [87].

Tale visione di una compromissione sequenziale di domini cognitivi è supportata da dati morfologico-funzionali che indicano un precoce coinvolgimento delle aree temporali

mesiali, seguito dal progressivo interessamento delle aree associative fronto-temporo-parietali con relativa conservazione della corteccia motoria primaria [88] [37].

2.2 Diagnosi

Negli ultimi otto anni l'*International Working Group* (IWG) e il *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) hanno dettato i criteri per la diagnosi di Malattia di Alzheimer che meglio definiscono gli aspetti clinici della malattia e hanno valutato l'importanza dei vari criteri diagnostici [89].

Occorre precisare che la diagnosi di AD è sempre "probabile", perché l'unica diagnosi certa è quella anatomo-patologica, riscontrabile solo durante autopsia. Inoltre, la diagnosi clinica di AD può essere possibile solo nelle fasi avanzate di malattia, quando essa causa importanti disabilità funzionali.

Il gruppo di lavoro ha stilato i criteri per ogni stadio della malattia, che risulta perciò divisa in uno stadio preclinico in cui non ci sono sintomi di malattia ma i biomarcatori sono positivi, in uno stadio di pre-demenza (Mild Cognitive Impairment) e in uno stadio di demenza conclamata dovuta a Malattia di Alzheimer.

Questa divisione è risultata indispensabile perché le tipiche lesioni patologiche patognomiche dell'AD (placche di β amiloide e grovigli neurofibrillari) possono essere riscontrate in tutti e tre gli stadi ma non sono sufficienti a stabilire il grado di compromissione cognitiva.

Inoltre, nell'iter diagnostico sono stati inclusi i risultati dell'imaging con RMN, PET e l'analisi del liquido cefalorachidiano. L'esperienza ha poi dimostrato che vi sono molte presentazioni non-amnesiche del processo fisiopatologico dell'AD. Infine, la categoria prima classificata come "AD possibile" include in realtà molti pazienti che potrebbero essere oggi classificati come MCI.

Lo *stadio preclinico* della Malattia di Alzheimer comprende quei soggetti asintomatici ma con biomarcatori positivi per AD. E' stato proposto di associare questo termine a quelle persone che presentano nessuna sintomatologia e almeno uno dei seguenti criteri:

- a) una mutazione autosomica dominante con penetranza completa dei geni coinvolti nella Malattia di Alzheimer (PSEN1, PSEN2 o APP) oppure la sindrome di Down.
- b) basse concentrazioni di β -amiloide e alte concentrazioni di t-Tau o p-Tau nel liquido cefalorachidiano
- c) accumulo del tracciante per l'amiloide all'esame PET

Vengono distinte due categorie principali di criteri diagnostici di “*MCI dovuto a Malattia di Alzheimer*”: i *Core Clinical Criteria* rappresentano i criteri da utilizzare nella pratica clinica quotidiana, in qualsiasi ambiente, senza la necessità di strumenti o procedure altamente specializzate; i *Clinical Research Criteria* prevedono l'uso di biomarkers e sono attualmente destinati a essere utilizzati sono in contesti di ricerca.

CORE CLINICAL CRITERIA [89]

Secondo questi criteri, il declino cognitivo deve essere documentato attraverso l'anamnesi fornita dal paziente, preferibilmente confrontata e/o confermata da un caregiver o dall'osservazione del paziente da parte del medico; deve, inoltre, essere obiettivata l'evidenza di deterioramento in uno o più domini cognitivi (con particolare interessamento alla memoria) al di fuori del range di normalità (<1,5 deviazioni standard) per soggetti di pari età e scolarità; la memoria solitamente è il dominio maggiormente coinvolto in pazienti che evolveranno progressivamente verso una demenza AD. In questi criteri rientra la permanenza dell'indipendenza nelle abilità funzionali quotidiane (o con minimo aiuto o minima assistenza), pur sussistendo lievi deficit in riferimento a compiti complessi. Le modificazioni cognitive dovrebbero essere sufficientemente lievi da non avere impatto nella vita sociale o lavorativa del soggetto. La demenza deve essere assente. E' necessario, inoltre, escludere, dove possibile, le cause vascolari, traumatiche e mediche del deterioramento cognitivo. Utile risulta anche provvedere a valutazioni longitudinali in grado di evidenziare il deterioramento cognitivo, soprattutto al fine di formulare un'ipotesi diagnostica e possibili trattamenti. Infine, bisogna riportare la storia di fattori genetici correlati alla Malattia di Alzheimer, quando rilevanti: un paziente positivo all'allele Apo E4 molto probabilmente progredirà in AD in meno anni rispetto a un soggetto senza queste caratteristiche genetiche.

CLINICAL RESEARCH CRITERIA

L'uso dei biomarkers [37] permette di determinare l'eziologia dell'MCI (che si rivelerà importante nella scelta della terapia corretta), valutare la probabilità che le abilità cognitive e funzionali di un soggetto con MCI evolvano in una fase più grave di MCI o in demenza e la probabilità che questa progressione avvenga in un periodo predefinito, infine stabilire la velocità di progressione nel decorso del disturbo.

Tra i marcatori indicativi di deposito di β -Amiloide, sono da tenere in considerazione la forma più lunga di β -Amiloide riscontrabile nel liquor e la PET con studio del deposito di amiloide.

I biomarkers indicativi di danno neuronale sono invece rappresentati dalla presenza nel liquor di proteina t-Tau e p-Tau, da un volume ippocampale ridotto e dall'atrofia del lobo temporo-mesiale, dall'ipometabolismo temporo-parietale alla PET con FDG e dalle alterazioni di perfusione alla SPECT cerebrale.

Infine, tra i biomarcatori di interesse biochimico si valutano quelli infiammatori (citochine), quelli dello stress ossidativo (isoprostani) e quelli di danno sinaptico, di neuro-degenerazione e di morte neuronale.

Attualmente, la misurazione della β -Amiloide e della proteina Tau nel CSF, il rapporto $\tau/A\beta$ nel CSF, l'atrofia ippocampale e l'ipometabolismo temporo-parietale si sono dimostrati predittivi di progressione da MCI a demenza. Non è ancora chiaro se una di queste misure o la combinazione di esse sia più sensibile di altre alla conversione a demenza [37].

Uno specifico, seppur episodico, deficit di memoria è sempre riscontrato nella Malattia di Alzheimer e rappresenta la manifestazione di una disfunzione ippocampale. Può essere identificato tramite i test neuropsicologici [89].

Tra questi il Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) [90] [91] è stato proposto, a partire dal 2007, come test di screening. È un test di memoria in cui viene garantita e controllata l'effettiva codifica degli stimoli e viene valutato l'impatto della facilitazione, attraverso il suggerimento semantico, sulla rievocazione.

È stato dimostrato che il Free and Cued Selective Reminding Test risulta essere in grado di predire la presenza di demenza [92], distinguendo tra la malattia di Alzheimer e altre demenze [93] e prevedendo la progressione da MCI ad AD [94].

E' stato riscontrato che i punteggi all'FCSRT correlano con la misura strutturale della grandezza dell'atrofia dell'ippocampo e con la perdita della sostanza grigia del lobo temporale mediale [95].

L'FCSRT è perciò considerato un valido marker clinico di AD.

I marcatori liquorali specifici per AD sono la proteina β -amiloide, la proteina t-Tau e la proteina p-Tau. Le concentrazioni di quest'ultima sono le più accurate per distinguere la Malattia di Alzheimer dagli altri tipi di demenza. Comunque, la sola riduzione dell' $A\beta$ nel liquor non è sufficiente a fare diagnosi di AD, perché si riscontra anche nella Malattia a Corpi di Lewy e nella demenza vascolare [89].

Nel liquor, già 10-15 anni prima dei primi sintomi di demenza sono riscontrabili alte concentrazioni di t-Tau e di p-Tau, in associazione a una riduzione dell' $A\beta$ [96] [97].

Inoltre, i marcatori liquorali garantiscono la più alta accuratezza nella diagnosi differenziale tra AD e altre demenze, in particolare il rapporto T-tau/ $A\beta$ è il miglior biomarker per differenziare la Malattia di Alzheimer dalla degenerazione frontotemporale [98].

Quindi, basse concentrazioni di $A\beta$ e alte concentrazioni di t-Tau o di p-Tau incrementano significativamente l'accuratezza diagnostica dei AD, già in fase prodromica [99] [60].

La PET-amiloide è un valido marker fisiopatologico di Malattia di Alzheimer: evidenzia le fibrille di amiloide, in particolare le placche senili e l'angiopatia amiloide.

E' stato stabilito che l'atrofia temporale mediale (soprattutto a livello dell'ippocampo) rilevata con RM è il miglior marker, nella fase prodromica, di progressione ad AD. Tuttavia, il volume dell'ippocampo è ridotto anche in altre condizioni, come l'invecchiamento, il diabete, le OSAS, il disturbo bipolare e altri tipi di demenza. [66]

L'RM ripetuta nel tempo è un'ottima modalità per misurare la progressione della malattia: per esempio, la riduzione dell'ippocampo è approssimativamente dalle due alle quattro volte più veloce nei pazienti con AD rispetto ai controlli [100].

La PET con FDG ha dimostrato una sensibilità dell'86% e una specificità del 90% nell'evidenziare una precoce disfunzione cerebrale e nel seguire la progressione della malattia [101] [37].

I pazienti con AD che mostrano un predominante declino mnesico hanno alla PET un pattern tipico (ipometabolismo delle aree associative temporoparietali, inclusi pre-cuneo e corteccia cingolata posteriore) [86] .

I criteri attualmente utilizzati per la diagnosi di Malattia di Alzheimer sono schematizzati nella Tabella 3.

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI AD (A+B) [89]
<p>A) FENOTIPO CLINICO SPECIFICO</p> <ul style="list-style-type: none">• Presenza di un deficit episodico di memoria (isolato o associato con altri cambiamenti comportamentali o cognitivi) che include:<ul style="list-style-type: none">- Cambiamento graduale e progressivo nelle funzioni mnesiche riferito dal paziente o dai parenti da almeno 6 mesi- Evidenza oggettiva di una sindrome amnesica di tipo ippocampale, basata su performance significativamente deficitarie o su test specifici di memoria episodica
<p>B) EVIDENZA IN VIVO DI MALATTIA (almeno uno dei seguenti criteri):</p> <ul style="list-style-type: none">• Riduzione di Aβ associata a un incremento di T-tau o P-tau in CSF• Aumentata ritenzione del tracciante alla PET-amiloide• Presenza di una mutazione autosomica dominante associata ad AD (<i>PSEN1</i>, <i>PSEN2</i>, <i>APP</i>)
<p>ESCLUSIONE DI MALATTIA DI ALZHEIMER</p> <ul style="list-style-type: none">• Esordio improvviso• Danni neurologici focali• Segni extrapiramidali precoci• Allucinazioni precoci• Depressione maggiore• Lesioni cerebrovascolari• Disturbi metabolici, infiammatori o tossici• Insulti vascolari o infettivi

TABELLA 3. Criteri diagnostici per la Malattia di Alzheimer [89]

2.3 Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale della Malattia di Alzheimer è clinica [102].

Esistono malattie neurodegenerative e disturbi secondari che possono condurre a demenza e che devono essere esclusi prima di porre diagnosi di AD.

La *demenza vascolare* può derivare da infarti singoli situati in maniera strategica (giro angolare e parte infero-mediale dei lobi temporale e/o parietale), da infarti multipli, da lesioni sottocorticali (che interrompono i circuiti cognitivi cortico-sottocorticali del talamo e del nucleo caudato), da ischemia, da ipoperfusione, da angiopatia amiloide e da emorragia cerebrale [102].

Ha un esordio improvviso e il decadimento cognitivo non ha l'andamento graduale tipico dell'AD ma avviene a gradini; presenta un esordio più precoce e colpisce soprattutto i maschi, mentre la durata della sopravvivenza dopo l'esordio delle modificazioni cognitive è minore.

I pazienti con demenza vascolare presentano sintomi e segni neurologici focali e hanno una storia di ictus o ipertensione, i quali rappresentano i più importanti fattori di rischio per questo tipo di demenza [103]. Sono spesso presenti paralisi pseudo-bulbare, labilità emotiva, disartria, disfagia.

La *demenza a corpi di Lewy* è caratterizzata da inclusioni sferiche nel citoplasma dei neuroni corticali. Rappresenta il 30-35% dei casi di demenza [103].

Il deficit di memoria è graduale, come nella Malattia di Alzheimer. Sono precocemente presenti segni motori di tipo parkinsoniano generalmente più lievi che rispondono solo in parte alla terapia con Levodopa [102]. Tra i criteri diagnostici, oltre alla presenza di deterioramento cognitivo e parkinsonismo esorditi a distanza di massimo un anno, sono presenti allucinazioni visive [86]. Questi pazienti manifestano più frequentemente reazioni avverse ai neurolettici, i quali possono esacerbare i sintomi psicotici [104].

Circa il 25% dei pazienti con malattia di *Parkinson* sviluppa, dopo 10-15 anni di malattia, un deterioramento cognitivo di tipo sottocorticale [102]. L'esordio e la progressione dei sintomi sono gradualmente come nella Malattia di Alzheimer, ma i disturbi dell'umore sono più frequenti nella Malattia di Parkinson [102].

La *demenza fronto-temporale* è clinicamente caratterizzata da importanti ed evidenti cambiamenti della personalità e del comportamento, quali apatia o disinibizione, comportamenti ossessivi e compulsivi, disturbi della condotta alimentare, deliri, mentre il declino mnesico risulta meno evidente [105]. Alcuni pazienti possono presentare disturbi del linguaggio, come un'afasia progressiva primaria [86].

La *depressione* ha generalmente più breve durata e presenta un esordio più sfumato rispetto alla Malattia di Alzheimer. Uno studio [106] ha evidenziato che, nei casi in cui le due malattie siano associate, il declino cognitivo può persistere dopo l'episodio depressivo. I *farmaci* possono provocare una disfunzione cerebrale che si manifesta come "delirium", con alterazione dell'attenzione a esordio improvviso e di breve durata, alterazione della memoria, incoerenza del pensiero e della conversazione, disturbi del ritmo sonno-veglia [38].

L'*idrocefalo normoteso* rappresenta una percentuale variabile tra l'1 e il 6% del totale delle demenze diagnosticate dopo i 65 anni di età. E' caratterizzato da deficit della memoria recente, rallentamento ideativo, incontinenza urinaria e disturbi della deambulazione. Il declino mnesico è graduale come nella Malattia di Alzheimer. Spesso sono presenti anche disturbi nelle funzioni esecutive, nella percezione visuospatiale e nella processazione delle informazioni [107].

2.4 Neuropatologia e Patogenesi

Le lesioni della malattia di Alzheimer prevalgono a livello del sistema ippocampo-amigdala e a livello della corteccia associativa parieto-temporale; portano ad atrofia:

- Placche amiloidi (senili): hanno un nucleo centrale di amiloide circondato da prolungamenti neuronali in fase di degenerazione; all'interno delle placche si nota l'attivazione dei fattori infiammatori. La sostanza amiloide è costituita dall'accumulo del peptide β -amiloide ($A\beta$) che deriva da un precursore di maggiori dimensioni (APP) codificato da un gene sul cromosoma 21.
- Degenerazione neuro-fibrillare: è il risultato dell'accumulo, nel soma e nei dendriti, di proteina tau (proteina dei microtubuli) anormalmente fosforilata, sotto forma di ammassi fibrillari fatti da filamenti elicoidali appaiati. C'è correlazione tra l'estensione della degenerazione neurofibrillare e il deterioramento cognitivo; l'estensione progredisce, rispettando le aree primarie.

- Angiopatia amiloide cerebrale: è legata ai depositi di proteina β -amiloide nella parete dei vasi; si può osservare nei soggetti anziani non dementi ma è molto più frequente nella malattia di Alzheimer.

Secondo la teoria di Braak e Braak [58], un flusso di dati passa dalla neocorteccia associativa alla regione entorinale e da lì all'ippocampo, dove l'informazione viene immagazzinata (memoria a breve termine). Esiste un percorso al contrario dalla zona di storage di materiale mnesico verso la neocorteccia. Le alterazioni degenerative dell'AD iniziano a livello di corteccia entorinale e ippocampo e col passare degli anni si propagano alla neocorteccia. Pertanto questo circuito di andata e ritorno viene progressivamente compromesso fino alla sua totale distruzione.

Le fasi iniziali di attacco al lobo temporale mesiale (corteccia entorinale e ippocampo) restano asintomatiche per decenni. Anche le fasi iniziali di interessamento della neocorteccia sono asintomatiche o generano MCI.

I sintomi dell'AD incominciano a manifestarsi quando gli effetti di deafferentazione tra lobo temporale mesiale e neocorteccia ed il successivo ipometabolismo neocorticale diventano importanti.

Braak e Braak [108] hanno ottenuto una distinzione in stadi di severità di malattia in base alla quantità di deposito extra-cellulare di β -amiloide (stadi A-C) e di degenerazione neurofibrillare (stadi I-VI) (Figura 2).

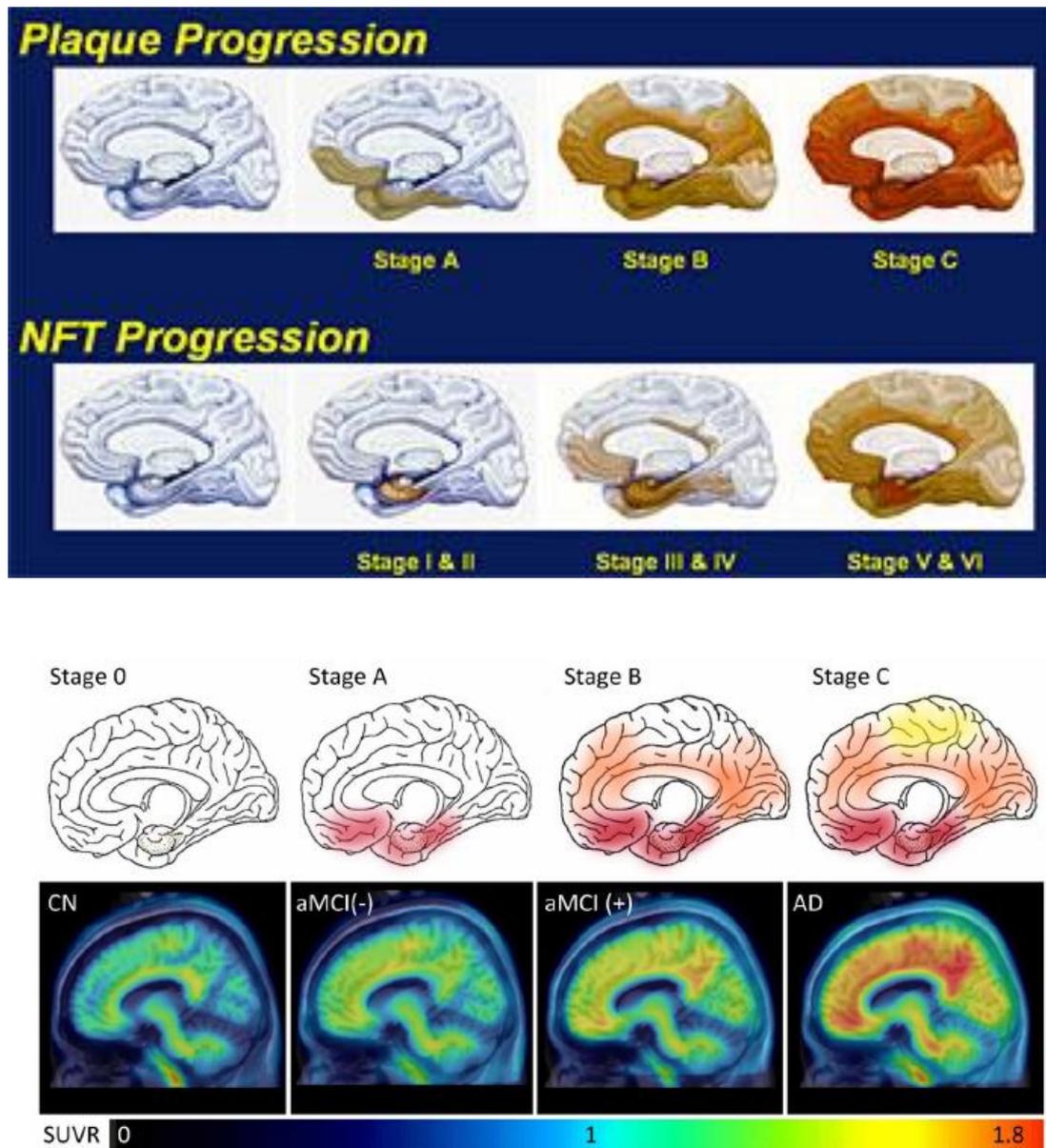


FIGURA 2. Ipotesi di Braak e Braak: progressione dei depositi di β -amiloide (stadi A-C) e della degenerazione neuro-fibrillare (stadi I-VI) nella Malattia di Alzheimer e correlazione con le immagini della PET con amiloide

Per quanto riguarda la β -amiloide, le placche si localizzano inizialmente nella corteccia entorinale (stadio A); la deposizione di materiale patologico si estende alle aree adiacenti e all'ippocampo (stadio B), fino a raggiungere la fascia dentata e tutti gli strati della corteccia (stadio C). La prevalenza dell'ultimo stadio aumenta con l'età.

La degenerazione neuro-fibrillare, invece, si sviluppa in 6 stadi: i primi cambiamenti neuronali si riscontrano nella regione trans-entorinale del lobo temporale (stadio I), le lesioni poi si estendono alla regione entorinale (stadio II). Questi cambiamenti avvengono prima del deposito della β -amiloide. Il processo patologico si estende poi all'ippocampo (stadio III) e alle aree temporali adiacenti (stadio IV); le lesioni raggiungono le regioni supero-laterali (stadio V) fino alle aree primarie neocorticali (stadio VI). Gli stadi mostrano una prevalenza crescente in base all'età.

A eccezione delle forme familiari, che rappresentano solo una minoranza dei casi (circa 5%), la causa della Malattia di Alzheimer è ignota e i meccanismi patogenetici restano tuttora ipotetici.

La presenza di modificazioni dell'assetto dei neurotrasmettitori e, in particolare, di un più chiaro deficit colinergico, continua a costituire il razionale di molte terapie. Tuttavia, il deficit colinergico rappresenta uno degli stadi più avanzati, se non finali, di un processo la cui origine è verosimilmente determinata dal convergere di più fattori.

Il ruolo cruciale dell'*età* quale principale fattore di rischio dell'AD ha suggerito una possibile continuità tra meccanismi molecolari e cellulari implicati nei normali processi di invecchiamento e patogenesi dell'AD. Questo ha portato all'ipotesi secondo la quale specie reattive dell'ossigeno sono responsabili del danno cellulare in seguito all'accumulo tissutale e/o all'alterazione di sistemi anti-ossidanti riportati anche nell'AD [109]. Di qui l'ipotesi di una possibile azione terapeutica di farmaci attivi nel ridurre o prevenire il danno ossidativo (ad esempio, la vitamina E).

Analogamente, l'associazione negativa tra esposizione ai *FANS* e suscettibilità all'AD [110] ha supportato l'ipotesi che meccanismi infiammatori (microglia attiva nelle placche di amiloide, proteine del complemento, proteine della fase acuta e citochine infiammatorie) promuovano la formazione delle placche senili attraverso l'attivazione della microglia [111]. L'assunzione di farmaci in grado di inibire l'infiammazione potrebbe rallentare la progressione della malattia o ridurre il carico lesionale ma al momento attuale non è possibile trarre conclusioni sull'efficacia dei *FANS* nella prevenzione dell'AD. Studi controllati con inibitori non specifici (Naprossene) e inibitori specifici delle COX-2 in

pazienti AD non hanno evidenziato nessun effetto della terapia sull'outcome [112]. Tuttavia, da studi osservazionali longitudinali emerge che l'effetto protettivo dei FANS è strettamente correlato alla durata di assunzione del farmaco [113].

Anche i dati epidemiologici su un possibile ruolo protettivo degli *estrogeni* quali agenti capaci di ritardare l'esordio della malattia trovano una base fisiopatologica nella presenza di recettori per gli estrogeni a livello dell'ippocampo e nel ruolo svolto dagli estrogeni nel potenziamento della sinaptogenesi, nell'aumento dell'attività dell'acetilcolinesterasi, nelle modificazioni a carico del metabolismo e del flusso cerebrale e nella riduzione dei depositi di β -amiloide [114].

La *β -amiloide* è un frammento di una proteina più estesa che è il *Precursore della Proteina Amiloide (APP)*, il quale è una glicoproteina integrale di membrana codificata dal cromosoma 21.

L'iperespressione di questo gene nella trisomia 21 rende conto della presenza costante di lesioni di tipo Alzheimer nei pazienti con sindrome di Down tra i 35-40 anni.

La maggior parte di β -amiloide è costituita da 40 amminoacidi ma una piccola quantità è rappresentata da un frammento leggermente più lungo, costituito da 42 residui amminoacidici, che ha la caratteristica di aggregare più rapidamente ed è neurotossico.

Il ruolo della β -amiloide nella patogenesi dell'AD rimane tuttora controverso, in quanto non è chiaro se il suo accumulo sia causa del danno neuronale o sia piuttosto un epifenomeno del processo patogenetico [115].

Il suo possibile ruolo causale è sostenuto dalla dimostrata neurotossicità in vitro, dall'aumentata produzione cellulare del frammento più lungo in corso di AD, dalle mutazioni descritte a carico dei geni codificanti per APP e preseniline in pazienti AD. Meccanismi di sovrapproduzione e di ridotta clearance determinano l'accumulo di entrambi i tipi di β -amiloide e la loro aggregazione in placche neuritiche.

Mutazioni del gene PS1, responsabili della maggior parte delle forme familiari autosomiche dominanti a esordio precoce, aumentano la produzione di β -amiloide e alterano l'equilibrio del calcio a livello del reticolo endoplasmatico, cui segue la degenerazione neuronale dovuta allo stress ossidativo indotto dagli stessi fenomeni.

Sulla base di questi dati, si considerano la deposizione e la parziale aggregazione della β -amiloide come il fattore scatenante di una cascata di eventi neurotossici responsabili della neurodegenerazione. Dal momento che la formazione di β -amiloide a partire dall'APP si determina attraverso l'attivazione di determinati enzimi, la sovra-espressione dei geni di tali enzimi aumenta la sintesi di amiloide, mentre l'inibizione degli stessi ne riduce la produzione, prevenendo l'aggregazione della proteina. Pertanto, inibitori delle proteasi potrebbero avere un ruolo nel prevenire la formazione delle placche e quindi l'AD.

Un'altra corrente di pensiero identifica nella formazione di filamenti a doppia elica di *proteina Tau* e di *ammassi neurofibrillari (NFT)* il *primum movens* del processo patogenetico, includendo quindi la Malattia di Alzheimer nelle Taupatie degenerative [116].

Nel rispetto dell'idea di una genesi multifattoriale, si tenta di formulare un unico modello patogenetico che renda ragione di tutti i risultati ottenuti e delle interazioni, spesso sinergiche, osservate tra vari fattori. Potrebbe quindi essere ipotizzato un legame molecolare coinvolgente l'ApoE come fattore facilitante l'aggregazione della β -amiloide, un'alterazione dei recettori per le apolipoproteine, per le VLDL e per le lipoproteine usati per la corretta processazione dell'APP e per la fosforilazione della proteina tau, un alterato metabolismo o un'anomala secrezione di APP, un'anomala fosforilazione della proteina tau, un eccesso di calcio intracellulare e infine l'apoptosi. La via finale comune di tali fenomeni, ai quali contribuiscono fattori ambientali e genetici, meccanismi infiammatori, stress ossidativo e modificazioni del metabolismo lipidico e dell'assetto ormonale, è rappresentata dalla neurodegenerazione cui segue la perdita di sinapsi e l'alterazione neuro-trasmittitoriale.

2.5 Forme ereditarie

Nella maggior parte dei casi la Malattia di Alzheimer è di tipo sporadico e la sua eziologia è ritenuta multifattoriale. Esistono tuttavia una serie di elementi che suggeriscono

l'esistenza di una componente genetica: l'aumento di circa 4 volte del rischio di AD nei parenti di primo grado degli affetti, la possibilità che pazienti affetti da Sindrome di Down sviluppino demenza con caratteristiche anatomopatologiche della Malattia di Alzheimer, la segregazione, in alcune famiglie, specie se a esordio precoce, dell'AD come tratto autosomico dominante per più generazioni [117].

Queste osservazioni supportano l'ipotesi che la mutazione di un singolo gene possa essere sufficiente a causare la malattia e che componenti genetiche possano essere rilevanti anche nell'eziologia delle forme sporadiche. [118]

AD a esordio precoce

A partire dagli anni Ottanta, studi su forme familiari di AD hanno focalizzato la loro attenzione sul gene del cromosoma 21 che codifica per il precursore della proteina β -amiloide (APP), sia a causa del suo ruolo nella formazione dell'amiloide, sia a causa della relazione tra Malattia di Alzheimer e Sindrome di Down [119]. Sono state così evidenziate, a livello degli esoni 16-17, diverse mutazioni a penetranza completa, responsabili solo di una minoranza dei casi familiari descritti, con età di esordio compresa tra i 40 e i 65 anni. L'ipotesi è che le mutazioni sul gene dell'APP modifichino il metabolismo delle glicoproteine codificate dal gene, determinando un aumento della formazione del frammento lungo della β -amiloide (A β 1-42/43).

Studi di linkage [120] hanno suggerito la presenza sullo stesso cromosoma 21 di un secondo locus localizzato a livello della regione centromerica.

Un altro locus localizzato sul braccio lungo del cromosoma 14 sarebbe responsabile di numerose forme familiari gravi, a esordio precoce (32-56 anni), rapidamente progressive e associate ad afasia, mioclono e crisi epilettiche [121]. Il gene identificato è quello della presenilina 1 (PS1) e codifica per una proteina simile a un recettore di membrana o a un canale ionico; le oltre 100 mutazioni identificate sono a penetranza completa e quindi svolgono un ruolo causale nell'eziologia dell'AD, rendendo conto di circa il 50% delle forme familiari a trasmissione autosomica dominante.

Un gene omologo di PS1 è quello della presenilina 2, identificato sul cromosoma 1 inizialmente in famiglie di origine russo-tedesca con Malattia di Alzheimer familiare a insorgenza precoce [122]. A carico di questo gene, attualmente considerato responsabile di forme a esordio sia precoce sia tardivo (40-85 anni) [123], sono state identificate una

decina di mutazioni a penetranza variabile secondo l'età. L'omologia di sequenza tra PS1 e PS2 ne ha suggerito un'analoga funzione biologica.

In conclusione, per le forme familiari di AD a esordio precoce sono stati identificati sui cromosomi 21, 14 e 1 tre geni causali, la cui mutazione è sufficiente a determinare la malattia.

Questo pone il problema della rilevanza clinica dell'analisi del genotipo nella predizione e nella diagnosi di AD. Al momento attuale, la ricerca di mutazioni in famiglie con evidenza di trasmissione autosomica dominante (circa il 2% di tutti i casi di Malattia di Alzheimer) viene effettuata a scopo di ricerca, in quanto l'assenza di mezzi di prevenzione o di interventi terapeutici curativi rende discutibile l'impiego di questa analisi nella predizione della malattia [38].

AD a esordio tardivo

L'inquadramento delle forme familiari a esordio tardivo è molto più complesso. Con l'aumento dell'età si riducono i casi familiari che raggiungono l'età critica di esordio delle forme familiari tardive e aumenta la probabilità che in una stessa famiglia si verificino più casi sporadici di demenza, anche a differente eziologia [38].

Un linkage con il cromosoma 19 riportato in AD familiari a esordio tardivo [124] ha permesso l'identificazione del gene dell'Apolipoprotina E come fattore di suscettibilità per la malattia e ha suggerito un suo ruolo nel modificare la penetranza di altri geni nelle forme a esordio tardivo, sia familiari che sporadiche.

In particolare, la presenza dell'allele $\epsilon 4$, soprattutto nella condizione di omozigosi, aumenta significativamente il rischio di contrarre la malattia, attraverso un'azione di anticipazione dell'esordio [125].

A differenza delle mutazioni descritte per le forme a esordio precoce che possono essere considerate fattori causali di malattia, il genotipo ApoE- $\epsilon 4$ appare fattore non necessario né sufficiente per lo sviluppo di Malattia di Alzheimer, ma è capace di modificare il rischio di malattia di 3 e di 5 volte nella condizione di eterozigosi e omozigosi rispettivamente [126].

La tipizzazione dell'ApoE può rappresentare un elemento di conferma diagnostica nei pazienti dementi, ma il suo impiego è fortemente sconsigliato per predire la malattia in

soggetti non affetti e considerato insufficiente a evitare la normale procedura diagnostica in soggetti con deterioramento mentale [38].

2.6 Storia naturale

Ad oggi, data anche la recente comparsa di terapie sperimentali “disease modifying” rispetto alle terapie sintomatiche disponibili attualmente, c’è la necessità di biomarcatori in vivo di progressione di malattia dagli stadi precoci agli stadi più tardivi [127]. Di recente vengono proposte metodiche diagnostiche quali i traccianti per amiloide (come il Pittsburg compound PIB) o marcatori liquorali (come t-Tau, p-Tau e β -Amiloide) ma questi non sono in grado di monitorare la progressione di malattia in quanto raggiungono un plateau dopo circa 12 anni dalla comparsa, a volte anche prima dell’esordio di MCI [128] [75]. Quindi si rendono necessari degli indici di progressione di imaging volti allo studio della progressione, quali la MRI [129] (atrofia dell’ippocampo e “cortical thickness”) oppure la PET con FDG (ipometabolismo glucidico). Da un punto di vista clinico la progressione di malattia viene valutata con il peggioramento dell’ADAS-Cog o con una alterazione di 3 punti/anno al MMSE, indice meno preciso [130].

Occorre tener presente che i cambiamenti strutturali rilevabili con la RM seguono quelli funzionali riscontrabili con la PET [48]: quest’ultimo metodo di indagine, perciò, risulta molto utile nella valutazione degli stadi precoci dell’AD.

2.7 Fattori prognostici

Una precoce *età all’esordio* è stata correlata con una rapida progressione e una ridotta sopravvivenza. Uno studio ha dimostrato che i pazienti con età di esordio della malattia inferiore ai 65 anni presentano, dopo un anno di follow-up, un punteggio al MMSE significativamente più basso rispetto ai pazienti con più di 65 anni [44].

Non sembra che il *genere* influisca sulla velocità di progressione. Tuttavia, il decorso clinico e la risposta alla terapia con inibitori dell'acetilcolinesterasi risulta più favorevole in donne trattate con ormonoterapia sostitutiva ed è stata segnalata una possibile interazione tra sesso femminile e ApoE (le portatrici dell'allele $\epsilon 4$ presentano un esordio più precoce e una maggiore resistenza al trattamento farmacologico) [114].

Molto dibattuto è il ruolo del *grado di istruzione*: se diversi studi [131] [132] documentano che un basso livello di scolarità rappresenta un importante fattore di rischio per la demenza, rimane incerto il suo ruolo nella prevalenza e nella progressione dell'AD [43] [133].

Studi di metabolismo cerebrale supportano l'ipotesi di una riserva cognitiva, intesa come capacità di un individuo di far fronte all'avanzare del processo neuropatologico: soggetti più scolarizzati e con un più alto livello intellettuale mostrano, pur in presenza di una maggiore estensione del danno, un livello di compromissione cognitiva paragonabile a quello dei soggetti con riserva cognitiva minore [134].

Sulla stessa linea si pongono anche dati epidemiologici che hanno evidenziato un effetto protettivo sull'insorgere della demenza della partecipazione ad attività ricreative in età avanzata, specialmente se impegnative sul piano mentale [135]. Questi dati sono spiegati come effetto di una modificazione strutturale indotta dall'attività mentale o come risultato di un deficit cognitivo che precede di anni l'insorgere della demenza, cosicché la minor partecipazione alle diverse attività possa essere epifenomeno (piuttosto che causa) di una sottostante riduzione della capacità cognitiva. Quest'ultima ipotesi è supportata dall'osservazione di una stretta relazione tra abilità linguistiche in età giovanile e rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer [136].

I *segni extrapiramidali* e i *sintomi psicotici* sono stati considerati predittivi di un rapido declino [137], ma il loro riscontro in un'ampia percentuale di pazienti, soprattutto nelle fasi tardive della malattia, potrebbe rappresentare un indicatore di gravità piuttosto che un fattore prognostico [138].

La *caratterizzazione neuropsicologica* è da prendere in considerazione in quanto esiste la possibilità che i diversi pattern di compromissione cognitiva possano individuare sottotipi a prognosi diversa.

Alcuni studi hanno riportato una più rapida progressione dei pazienti con prevalente compromissione del linguaggio [139] [43] e dei pazienti con prevalente compromissione delle abilità visuo-spaziali [140]. Altri hanno osservato una maggiore velocità di progressione nei pazienti con compromissione delle funzioni esecutive e una riduzione del metabolismo frontale [141].

2.8 Trattamento

Attualmente la terapia è solo sintomatica e i farmaci indicati per il trattamento della demenza secondo i criteri DSM IV sono gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (Donepezil, Rivastigmina, Galantamina) e l'antagonista dei recettori del glutammato NMDA (Memantina) [38].

Gli inibitori delle colinesterasi mostrano negli studi [142] [143] una percentuale media del 34% di pazienti migliorati: ciò significa che più di un terzo dei pazienti trattati ha mostrato una risposta clinica significativa alla terapia, valutata attraverso l'ADAS-Cog; questo effetto può inoltre essere mantenuto per almeno un anno [144] [145].

Per quanto riguarda la Memantina, sono stati condotti due studi contro placebo della durata di 6 mesi in pazienti affetti da demenza: entrambi suggeriscono un miglioramento a breve termine funzionale e cognitivo [146].

Sono state sperimentate nuove diverse opzioni per il trattamento dell'AD: quella relativa agli antinfiammatori si basa sul dato di una minore frequenza di malattia di Alzheimer nei soggetti sottoposti a trattamento con questi farmaci e della presenza nelle placche senili di elementi della risposta infiammatoria [113]. Una meta-analisi relativa a 17 studi epidemiologici suggerisce che il trattamento anti-infiammatorio diminuisce il rischio di sviluppare AD nel 50% dei casi [110].

La vitamina E si è dimostrata capace di determinare un rallentamento della malattia di Alzheimer di circa 200 giorni [82, 147].

Alcuni tentativi terapeutici volti a ridurre la formazione dei radicali liberi sono stati effettuati mediante gli inibitori delle MAO-B e l' α -Tocoferolo. La correzione del fattore di rischio vascolare è importante quando l'espressione della malattia di Alzheimer può essere favorita da una patologia vascolare associata [147].

Numerosi studi retrospettivi suggeriscono che la terapia sostitutiva con estrogeni nelle donne in post-menopausa migliora la funzionalità cognitiva e può ritardare l'inizio della demenza [113] [114]. Tuttavia, uno studio prospettico [148] che ha coinvolto 120 donne con AD trattate con terapia estrogenica sostitutiva per un anno, non ha dimostrato nessun effetto sulla progressione della malattia e sulle funzioni cognitive.

Sono in sperimentazione farmaci che agiscono sulle lesioni patogenetiche della Malattia di Alzheimer; tra questi grande importanza stanno assumendo i vaccini contro la proteina β -amiloide che agiscono su uno dei tre domini della proteina, bloccandone la sintesi [149] [150].

Nel primo trial clinico umano sul vaccino attivo AN1792 [151] si sono verificati eventi avversi gravi quali tossicità e meningo-encefalite per cui sono stati sviluppati vaccini di seconda generazione passivi, che generano reazioni più mirate con minori effetti collaterali.

Il Bapineuzumab (AAB-001) è un anticorpo monoclonale umanizzato in fase III di sperimentazione. Uno studio preclinico [152] con questo vaccino ha mostrato che riduce non solo le placche extra-cellulari ma anche gli accumuli intra-cellulari di β -amiloide.

Inoltre, è stato osservato che il gruppo di pazienti immunizzati mostrava una diminuzione dei livelli di $A\beta$ e un miglioramento delle funzioni cognitive rispetto al gruppo di pazienti non trattati e al gruppo di pazienti che assumevano placebo [153]. Un altro studio [150] ha mostrato come l'immunizzazione fosse in grado di migliorare anche la morfologia dei neuroni e restaurare le funzioni neuronali compromesse.

Per i disturbi del comportamento sono controindicati agenti psicotropi con effetto colinergico, quali i triciclici.

I neurolettici possono causare effetti extrapiramidali e perciò ridurre le abilità motorie. Tuttavia, se il paziente presenta un grave delirio, è indicato utilizzare Aloperidolo, Risperidone, Olanzapina o Quetiapina.

Se il problema principale del paziente è l'agitazione, possono essere utili farmaci quali il Trazodone, l'Acido valproico o la Carbamazepina.

L'intervento comportamentale gioca una parte integrale nel trattamento. Può essere utile controllare l'ambiente sorvegliando la sicurezza del paziente e seguendolo nello svolgimento di ogni sua attività quotidiana. I membri della famiglia dovrebbero essere educati relativamente alla patologia del paziente: la Malattia di Alzheimer colpisce infatti sia il paziente che la famiglia.

CAPITOLO III

LA TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI (PET)

3.1 Strumentazione PET

La PET è una tecnica di indagine molecolare, perché si basa sull'utilizzo di particolari composti chimici, analoghi di sostanze normalmente presenti a livello endogeno, i quali vengono accumulati a livello tissutale/cellulare, evidenziandone il metabolismo.

La PET consente la misurazione in vivo di specifici processi biochimici [154]. Può quindi individuare modificazioni a livello cellulare che non si riflettono necessariamente in modificazioni strutturali visibili a livello macroscopico.

Il principale vantaggio della PET consiste nella possibilità di inserire in molecole biologicamente rilevanti, senza alterarne le proprietà, radioisotopi emittenti positroni di atomi come il carbonio, l'ossigeno e il fluoro.

Il principio del funzionamento della PET è dato dal processo di decadimento positronico [155]. I positroni vengono emessi da nuclei di atomi caratterizzati da un eccesso di cariche positive, prodotti *ad hoc* da un ciclotrone: il positrone ha però vita brevissima. Durante il decadimento dell'isotopo iniettato, infatti, si viene a creare una reazione di annichilazione, in quanto i positroni (elettroni carichi positivamente), lungo il loro percorso, "incontrano" numerosi elettroni (carichi negativamente): avendo massa uguale ma carica opposta, sono reciprocamente attratti, annichilendosi, ovvero perdendo completamente la propria energia (Figura 1). Il risultato di questa interazione è l'emissione di due fotoni di annichilazione, due raggi aventi ognuno energia di 511 KeV, diretti in direzioni diametralmente opposte (emissione a 180°).

Le coincidenze, ovvero le registrazioni in contemporanea dei due fotoni prodotti, vengono determinate da un numero elevato di detettori disposti su più file [156]. Dalle registrazioni di un gran numero di queste coincidenze, mediante l'impiego di algoritmi di ricostruzione

dell'immagine, si ottiene la distribuzione dell'attività del radiofarmaco all'interno dell'oggetto studiato [157].

Le evidenze positive di un sistema PET sono l'elevata risoluzione spaziale (circa 5 mm, la più alta della Medicina Nucleare convenzionale) e l'alta efficienza di rivelazione (consente di acquisire un numero elevato di fotoni a costituire l'immagine).

Il problema invece è che, sebbene venga usato il termine di *coincidenza*, esiste di fatto una piccola differenza temporale per quelle emissioni che non originano dal centro del sistema: nel caso del corpo umano, le differenze sono al massimo di 2 ns, ma a causa del tempo di risposta del materiale rivelatore, viene impiegata una finestra temporale maggiore, di 8-12 ns. Associati ai fenomeni di coincidenza reali, fenomeni di falsa coincidenza possono degradare l'immagine.

L'indiscusso vantaggio di poter quantificare accuratamente la radioattività presente in un organo o in una regione di interesse deve inoltre passare attraverso la correzione di una serie di "effetti indesiderati", in primis l'attenuazione del fascio di fotoni emessi, che è proporzionale alla densità e allo spessore del tessuto attraversato.

Classicamente, l'attenuazione viene corretta mediante l'acquisizione di una "scansione di trasmissione" [156], utilizzando una sorgente esterna di positroni che, ruotando attorno al paziente, misura l'attenuazione per ogni linea di coincidenza. Tale processo però, effettuato prima dell'acquisizione emissiva PET, richiede dai 20 ai 30 minuti, determinando così un sensibile aumento del tempo totale di acquisizione, limitando il numero di esami quotidianamente eseguibili ed aumentando il costo del radiofarmaco che, decadendo rapidamente, deve essere altrettanto rapidamente sintetizzato o acquistato in grandi quantità.

Radioisotopi e radiofarmaci. I radioisotopi, nuclidi di uno stesso elemento chimico con un numero diverso di neutroni, sono atomi con nucleo instabile che tendono al raggiungimento di uno stato stabile attraverso la cessione dell'eccesso di energia che li caratterizza sotto forma di radiazioni. I radioisotopi adoperati per la PET si caratterizzano per la loro breve emivita (da pochi minuti a qualche ora), rendendo dunque necessaria la presenza di impianti con ciclotroni e laboratori di radiochimica per sintetizzare e produrre radiofarmaci all'interno degli stessi presidi ospedalieri oppure di centri di radiochimica o industrie specializzate nelle zone limitrofe, che ad essi li distribuiscono [158].

I radioisotopi di maggior uso corrente sono ossigeno-15, azoto-13, carbonio-11, fluoro-18: sono tutti nuclidi costituiti da sostanze organiche naturali.

I radiofarmaci sono invece sostanze radiomarcate, in grado di accumularsi nei tessuti in modo più o meno specifico, utilizzando meccanismi biologico-metabolici, recettoriali, immunologici o semplicemente fisici. I radiofarmaci utilizzati per la PET sono numerosi, soprattutto se si considerano tutti quelli attualmente di impiego sperimentale e che potranno essere disponibili in futuro.

Ciascuna di queste diverse molecole è inoltre in grado di delineare uno specifico aspetto fisiopatologico o biomolecolare, cellulare o tissutale. Attualmente il più largamente utilizzato nella pratica clinica delle demenze è il 18Fluorodeossiglucosio (18F-FDG).

[18F]FDG. Essendo un analogo del glucosio, come tale viene internalizzato nelle cellule e fosforilato dall'esochinasi a FDG-6-P. Tale composto, però, non subisce ulteriori processi metabolici, non essendo riconosciuto né dalla Glucosio-6-P-deidrogenasi, né dalla Glucosio-6-P-isomerasi; inoltre, la via di ritorno attraverso la Glucosio-6-Fosfatasi sarebbe molto lenta, essendo la permeabilità di membrana per gli esoso-fosfati molto bassa.

Come risultato di questi processi, il radiofarmaco resta "intrappolato" nella sede di accumulo: maggiore è l'attività metabolica glucidica, maggiore è l'accumulo e quindi, la captazione del FDG [154].

Tutti gli organi vitali utilizzano glucosio per l'energia. Esiste inoltre una *iper captazione fisiologica*, ad esempio a carico del tessuto cerebrale, del muscolo (soprattutto a seguito di esercizio fisico), del miocardio: poiché però i tubuli renali non sono in grado di riassorbire il radiofarmaco, questo viene eliminato per via urinaria, determinando un miglioramento del rapporto rumore/fondo, migliorando la qualità delle immagini e diminuendo il rischio di falsi positivi.

3.2 Applicazione della PET con $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ nelle demenze

Le tecniche di neuroimaging funzionale come la PET hanno assunto, nel corso dell'ultimo decennio, un ruolo di crescente importanza per lo studio clinico e la ricerca nel campo delle demenze.

La PET è una procedura diagnostica poco invasiva che rende possibile la misurazione quantitativa del flusso ematico cerebrale e del consumo di ossigeno. Il FDG fornisce una misura quantitativa e qualitativa del consumo locale di glucosio, indice diretto dell'attività cerebrale regionale e della densità sinaptica [159]. Questa metodica di indagine può, quindi, individuare modificazioni che hanno luogo a livello cellulare e che non si riflettono necessariamente in alterazioni a livello macroscopico. Tali caratteristiche rendono i metodi di immagine funzionale particolarmente adatti allo studio delle modificazioni cerebrali associate a demenza.

Nell'ambito delle demenze, la PET con FDG riveste un ruolo importante nella diagnosi differenziale tra i vari tipi di demenza (Figura 3).

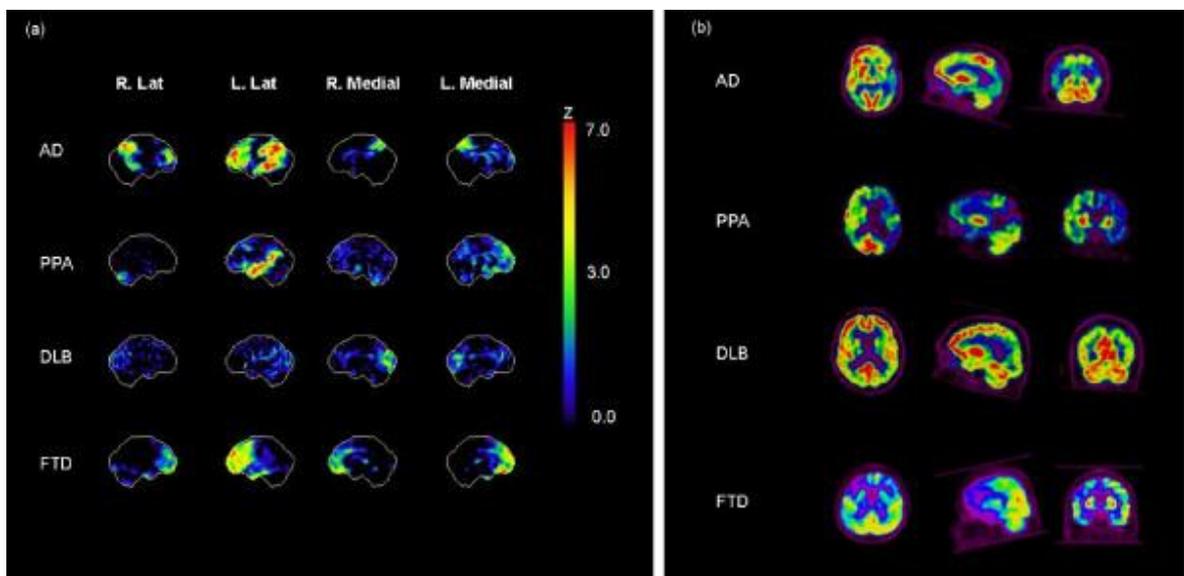


FIGURA 3. Pattern di metabolismo glucidico alla PET con FDG specifici per i vari tipi di demenza

Inoltre, è utilizzata nella diagnosi differenziale tra le modificazioni di flusso cerebrale e di metabolismo associate all'invecchiamento normale e quelle indicative delle fasi precoci di una demenza, nella diagnosi differenziale tra le malattie neurologiche che si possono associare a demenza e nella valutazione di parametri metabolici e funzionali in vivo come indici di progressione di malattia.

Riveste inoltre un ruolo di biomarker in vivo degli effetti delle terapie farmacologiche e degli interventi comportamentali.

I pazienti con Malattia di Alzheimer nelle fasi iniziali mostrano alla FDG-PET una riduzione di metabolismo glucidico nelle regioni temporo-parietali, nel precuneo e nel cingolo posteriore [160]. Negli stadi medio-avanzati di malattia l'ipometabolismo è presente anche a livello delle regioni frontali, mentre il metabolismo a livello di talamo, striato, nuclei basali, corteccia visiva e cervelletto è conservato [160].

Il precuneo e il lobo temporale mediale (incluso l'ippocampo) sono le aree che prima presentano ipometabolismo glucidico, in accordo con i dati neuropatologici e con l'evidenza clinica di deficit di memoria: poiché la riduzione metabolica non è così estesa come nella corteccia parieto-temporale e nel cingolo posteriore, non si è sempre in grado di associare l'ipometabolismo ippocampale con la progressione della malattia [160].

Il quadro "tipico" presenta molteplici variazioni a livello individuale [158]. Molto frequente è l'osservazione dei pazienti che presentano una riduzione metabolica asimmetrica, spesso con prevalenza sinistra. L'asimmetria correla con la prevalente compromissione neuropsicologica: a livello verbale per prevalenza sinistra, a livello visuo-spaziale per prevalenza destra. Nei pazienti ove il quadro clinico è caratterizzata da marcata compromissione delle funzioni visuo-spaziali è caratteristica la presenza di marcato ipometabolismo parieto-occipitale.

La PET con FDG nei pazienti giovani con AD un ipometabolismo glucidico localizzato a livello temporo-parietale bilaterale, del precuneo, del cingolo posteriore, delle regioni talamiche posteriori, frontali mediali e frontali laterali.

Invece, nei pazienti "*middle-age*" con AD l'ipometabolismo è ristretto alle regioni temporo-parietali bilaterali e frontali destre, al cingolo posteriore bilaterale e al precuneo.

Infine, i pazienti più anziani con AD mostrano un ipometabolismo glucidico al precuneo bilateralmente e alla corteccia parietale destra. [48]

Per quanto riguarda i sintomi, i pazienti con AD che hanno una sintomatologia lieve mostrano un ipometabolismo glucidico a livello del precuneo e delle regioni temporale bilaterale e parietale destra. Nei pazienti che hanno, invece, una severità sintomatologica maggiore, l'ipometabolismo è bilaterale e coinvolge le regioni temporo-parietali, frontali e del precuneo [48].

In una revisione sono stati confrontati diversi studi [161] [160] [162] [163] sulla sensibilità e sulla specificità della PET con FDG nella diagnosi di Malattia di Alzheimer.

Da questa analisi è risultato che la PET con FDG ha una sensibilità tra il 78% e il 96% e una specificità tra il 74% e il 90% nella diagnosi di AD. L'accuratezza diagnostica raggiunge il 93%.

La valutazione dell'FDG-PET nella diagnosi differenziale della Malattia di Alzheimer con altre demenze è stata effettuata da diversi studi [164] [165] che hanno mostrato una sensibilità tra il 71% e il 94% e una specificità tra il 73% e il 95% di questa metodica.

Un aspetto importante da considerare è che un'indagine PET positiva per AD aumenta del 14% la probabilità della reale presenza della malattia stabilita con la sola indagine clinica, fino a valori del 35% se la diagnosi di partenza non era di AD. Di contro, una PET negativa riduce del 18% la probabilità di diagnosi nei casi di diagnosi clinica che esclude AD, fino a una riduzione del 39% se la diagnosi clinica è di AD. Comunque sia, quando esista incompatibilità tra la diagnosi PET e la diagnosi clinica, è più verosimile che la corretta diagnosi sia congruente con quella stabilita dalla PET piuttosto che dalla clinica [164, 166].

La Demenza Fronto-Temporale (FTD) coinvolge il lobo frontale e/o il lobo temporale anteriore, in cui il metabolismo è visibilmente ridotto all'indagine PET con FDG [160]. L'ipometabolismo coinvolge anche strutture sottocorticali come lo striato e il talamo [167]. L'indagine FDG-PET è risultata, quindi, più accurata dell'indagine clinica nel predire la diagnosi istopatologica nei pazienti con demenza Fronto-Temporale [168].

La demenza a corpi di Lewy (DLB) è la seconda forma di demenza dopo la Malattia di Alzheimer. Sebbene altre metodiche di imaging funzionale (quali la SPECT con Beta-CIT) siano state inserite come marcatori in vivo tra i criteri clinici (Mc Keith et al, 2005), la PET con FDG è utile per distinguere tra DLB e AD, perché diverso è il metabolismo glucidico

nelle due malattie: per l'AD è prevalentemente parieto-temporale, per la DLB è prevalentemente occipitale mediale [160]. La sensibilità e la specificità della PET con FDG nella diagnosi differenziale tra questi due tipi di demenza sono comprese tra l'81% e il 90% [169].

3.3 PET e Mild Cognitive Impairment

Il pattern di ipometabolismo evidenziato dalla FDG-PET nell'ambito del Mild Cognitive Impairment è molto simile a quello riscontrato nella Malattia di Alzheimer lieve: è osservabile un ipometabolismo bilaterale temporo-parietale che coinvolge nelle prime fasi le aree temporali mesiali, in accordo con l'evidenza clinica dei deficit di memoria [170]. In letteratura sono riportati pazienti con deficit metabolici nelle aree associative temporo-parietali che anticipano la comparsa di deficit neuropsicologici quali afasia, agnosia e aprassia [171].

Nei pazienti con Mild Cognitive Impairment, la presenza di alterazioni delle funzioni esecutive si associa a un ipometabolismo nel lobo temporale e nel lobo parietale laterale e mediale, mentre la presenza di declino mnesico si associa a un deficit metabolico parieto-temporale [172].

Inoltre, è frequente già nella fase di MCI la presenza di asimmetria metabolica emisferica che correla con il futuro riscontro di asimmetrie nella compromissione a test verbali e non verbali: i pazienti con maggior compromissione dell'emisfero sinistro (soprattutto a livello frontale) dimostrano una prestazione peggiore nelle prove linguistiche mentre i soggetti con l'opposta asimmetria mostrano deficit nei test visuo-percettivi [173].

Uno studio recente [174] ha calcolato la correlazione dell'ipometabolismo cerebrale presente nei pazienti con Mild Cognitive Impairment con i test neuropsicologici e il MMSE: il Test di copia della figura di Rey ha mostrato un'associazione significativa con alterazioni a livello del giro temporale medio sinistro, del giro frontale inferiore di destra, del pulvinar sinistro e del giro del cingolo di destra; il MMSE si è rivelato

significativamente correlato con deficit metabolici a livello del giro paraippocampale sinistro, del giro fusiforme destro e del giro frontale medio di destra.

Le indagini funzionali PET hanno fornito delle indicazioni promettenti a livello prognostico nei pazienti con Mild Cognitive Impairment. Infatti, la presenza di alterazioni funzionali cerebrali nel metabolismo glucidico misurate con la PET sembrano essere un fattore predittivo per l'evoluzione verso la Malattia di Alzheimer, perché solo nei soggetti che progredivano verso AD era presente già un anno prima un ipometabolismo parieto-temporale [38]. Tale risultato consentirebbe di selezionare sottogruppi di soggetti "a rischio".

Nell'ambito dello studio delle demenze, sono stati individuati dei tools per quantificare, in base ai voxel delle immagini del singolo paziente, il deficit metabolico; tra questi il software PMOD Brain Tool (PNEURO) versione 3.5 (PMOD Technologies, Zurigo) è utilizzato per il post-processing delle immagini. E' possibile individuare, quindi, un Alzheimer-tool (AD t-sum) che rappresenta la gravità del deficit metabolico in una specifica area corticale tipicamente coinvolta nella Malattia di Alzheimer, in base alla differenza tra i voxel dell'immagine esaminata e i voxel di immagini di soggetti sani di pari età [175].

L' "AD t-sum" è poi convertito nel PET-score tramite questa formula:

$$\text{PETscore} = \log_2 \{ \text{ADt-sum}/11,089 + 1 \} [50]$$

Nei vari studi [50] [176] [177] è stato dimostrato che i pazienti con AD o con una progressione di malattia (da controlli a MCI oppure da MCI ad AD) avevano un PET-score significativamente più alto rispetto ai controlli o ai pazienti con MCI stabili. Invece, il PET-score non risultava significativamente differente tra i gruppi di pazienti MCI e di soggetti sani.

Il PET-score è risultato anche associato alla progressione di malattia, in quanto aumenta nel tempo sia nei pazienti con MCI sia nei pazienti con AD, mentre resta stabile nei soggetti sani.

Infine, il PET-score ha dimostrato una stretta correlazione con i test per la valutazione del declino cognitivo [76, 175]: un aumento del PET-score si riflette in un calo del punteggio MMSE e in un aumento dell'ADAS-Cog sia nei pazienti con MCI che nei pazienti con AD. L'associazione risulta più forte nei pazienti con MCI che evolvono ad AD.

Il PET-score è rappresentativo, quindi, degli stadi prodromici dell'AD, in cui si ritiene che i farmaci abbiano il massimo effetto e possano modificare la progressione della malattia stessa.. Essendo inoltre correlato con la densità e la funzionalità sinaptica [178], è un buon indice del meccanismo di azione di quei farmaci che preservano le funzioni sinaitiche.

In letteratura è utilizzato il cut-off di 0,67 di PET-score per discriminare i pazienti con AD dai soggetti sani invece del cut-off di 1 stabilito per definizione, perché il primo ha dimostrato una più alta sensibilità nella discriminazione tra i due gruppi quando è usato in studi che richiedevano interpretazioni soggettive di immagini e test. 0,67 è perciò il valore utilizzato in questo studio.

RAZIONALE E OBIETTIVI DELLO STUDIO

La caratteristica riduzione del metabolismo glucidico cerebrale nei pazienti con Malattia di Alzheimer riflette i cambiamenti fisiopatologici nelle specifiche aree di malattia: la malattia di Alzheimer è caratterizzata da un ipometabolismo glucidico prevalente nelle regioni temporo-parietali, del precuneo e del cingolo posteriore; queste alterazioni metaboliche si riscontrano almeno 1-2 anni prima dell'esordio dei sintomi nella condizione clinica di Mild Cognitive Impairment. Il tasso di conversione di aMCI verso AD è stato stimato fino al 33%.

Studi precedenti hanno evidenziato che un pattern specifico di metabolismo cerebrale è in grado di predire la conversione di aMCI ad AD, spesso con risultati contrastanti. Altri studi hanno valutato singolarmente le singole caratteristiche cliniche dei soggetti MCI e la loro utilità come biomarkers di conversione a AD.

L'obiettivo primario dello studio è la validazione di un approccio combinato clinico-strumentale per la predittività di conversione da MCI a AD.

Obiettivi secondari sono stati la caratterizzazione di aspetti clinici, neuropsicologici e neuropsichiatrici di pazienti con aMCI, l'individuazione di pattern specifici di metabolismo cerebrale correlati agli aspetti clinici e l'individuazione mediante PET con FDG di indici quantitativi di progressione ad AD.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Per il presente studio è stata effettuata un'analisi retrospettiva di 56 pazienti con diagnosi di Mild Cognitive Impairment secondo i criteri di Peterson e colleghi (2001) seguiti presso l'Ambulatorio dei Disturbi Cognitivi della Clinica Neurologica di Pisa.

Sono stati presi in esame i pazienti con almeno un anno di follow-up clinico che hanno praticato una PET cerebrale con FDG entro 3 anni dall'esordio della sintomatologia e sono state analizzate in modo retrospettivo le caratteristiche cliniche e di metabolismo cerebrale dei pazienti che al momento dell'esecuzione della PET presentavano un quadro clinico compatibile con Mild Cognitive Impairment.

Sono stati esclusi dallo studio 10 soggetti con evoluzione nel corso del follow-up verso altri tipi di demenza rispetto ad AD, quali Malattia a corpi di Lewy (n=1), Demenza fronto-temporale (n=7) e Degenerazione cortico-basale (n=2).

Le diagnosi sono state rivalutate alla luce dei dati raccolti e validate con cadenza semestrale attraverso l'utilizzo dei criteri diagnostici di Petersen et al. (2001) [7] per il Mild Cognitive Impairment e dei Core Clinical Criteria proposti da Dubois et al. [89] per la Malattia di Alzheimer. Sono stati considerati arruolati solo i pazienti per i quali fosse possibile fornire un giudizio diagnostico di "probabilità" di Mild Cognitive Impairment di tipo amnesico secondo lo specifico criterio diagnostico.

Questa selezione ha garantito l'inclusione di 48 pazienti, seguiti per un tempo medio di $1,92 \pm 1,01$ anni dall'esecuzione della PET.

Di ciascun paziente è stato valutato il metabolismo glucidico al momento dell'esecuzione della PET mediante il software PMOD; tramite la valutazione per la discriminazione di AD (AD-tool) sono stati esclusi dallo studio 9 pazienti con un pattern di ipometabolismo glucidico diverso da MCI e da AD.

La selezione ha consentito l'inclusione nel presente studio di 39 pazienti, le cui caratteristiche cliniche e demografiche sono riassunte nella tabella 4.

Sono stati identificati due gruppi di pazienti: quelli che durante il follow-up convertivano verso AD (cMCI) e quelli che non convertivano in AD (ncMCI) (Tabella 5)

		MILD COGNITIVE IMPAIRMENT		
NUMERO		39		
M:F		14:24		
ETA' (anni)		66,51 ± 7,41		
RANGE DI ETA' (min-max)		51-80		
MMSE		23,02 ± 3,22		
NPI		9,77 ± 6,56		
	MCI SINGOLO DOMINIO	MCI DOMINIO MULTIPLO (NO LINGUAGGIO)	MCI DOMINIO MULTIPLO (LINGUAGGIO)	
NUMERO	22	10	6	
ETA' (anni)	68,14±7,66	64,1±6,64	65±7,48	
RANGE DI ETA' (min-max)	53-80	51-71	55-74	
MMSE	22,49±3,12	21,71±4,26	19,42±4,78	
NPI	8,39 ± 6,68	13,30 ± 6,27	9,17 ± 5,08	
		ETA' < 67 ANNI	ETA' ≥ 67 ANNI	
NUMERO		18	21	
ETA' (anni)		59,89±4,64	72,19±3,54	
RANGE DI ETA' (min-max)		51-66	67-80	
MMSE		20,94±4,19	22,26±3,49	
NPI		9,44 ± 7,05	10,05 ± 6,27	
		MMSE < 23	MMSE ≥ 23	
NUMERO		24	15	
ETA' (anni)		64,88 ± 6,65	69,13 ± 8,01	
RANGE DI ETA' (min-max)		53 - 73	51 - 80	
NPI		9,96 ± 6,89	9,47 ± 6,21	

TABELLA 4. Caratteristiche cliniche e demografiche dei 39 pazienti con Mild Cognitive Impairment

	CONVERTERS	NO-CONVERTERS
NUMERO	27	12
M:F	11:16	3 : 9
ETA' (anni)	66,64 ± 7,25	68,33 ± 7,44
RANGE DI ETA' (min-max)	51 – 77	56 – 80
MMSE	21,62 ± 2,93	23,22 ± 3,63
NPI	10,93 ± 6,11	7,17 ± 7,04
TEMPO DI CONVERSIONE (mesi)	21,78 ± 13,94	-
PET-SCORE	1,00 ± 0,20	0,58 ± 0,24

	MCI A SINGOLO DOMINIO	MCI DOMINIO MULTIPLO (NO LINGUAGGIO)	MCI A DOMINIO MULTIPLO (LINGUAGGIO)
NUMERO	14	7	6
ETA' (anni)	66,64 ± 7,52	64,43 ± 7,91	65,00 ± 7,48
RANGE DI ETA' (min-max)	53 – 77	51 – 71	55 – 74
MMSE	22,00 ± 2,84	21,17 ± 3,43	19,42 ± 4,78
NPI	10,43 ± 6,75	13,43 ± 5,56	9,17 ± 5,08
TEMPO DI CONVERSIONE (mesi)	25,29 ± 14,35	20,57 ± 15,43	15,00 ± 9,86
PET-SCORE	1,03 ± 0,20	1,00 ± 0,20	0,91 ± 0,23

	ETA' < 67 ANNI	ETA' ≥ 67 ANNI
NUMERO	12	15
ETA' (anni)	58,83 ± 4,88	71,2 ± 3,12
RANGE DI ETA' (min-max)	51 – 66	67 – 77
MMSE	21,16 ± 3,57	21,73 ± 2,56
NPI	9,67 ± 6,98	11,93 ± 5,35
TEMPO DI CONVERSIONE	18,00 ± 13,54	24,8 ± 13,96
PET-SCORE	0,93 ± 0,19	0,96 ± 0,17

	MMSE < 22	MMSE ≥ 22
NUMERO	16	11
ETA' (anni)	64,25 ± 7,09	68,09 ± 7,76
RANGE DI ETA' (min-max)	53 – 73	51 – 77
MMSE	19,21 ± 1,21	24,55 ± 1,91
NPI	10,56 ± 6,80	11,45 ± 5,22
TEMPO DI CONVERSIONE	14,63 ± 11,99	31,64 ± 10,76
PET-SCORE	1,09 ± 0,19	0,87 ± 0,11

	6 MESI	12 MESI	18 MESI	24 MESI
NUMERO	7	5	2	2
ETA' (anni)	62,57 ± 8,22	65,80 ± 8,58	71,00 ± 0,00	64,5 ± 3,54
MMSE	18,23 ± 0,61	21,22 ± 2,41	21,15 ± 1,20	21,7 ± 0,99
PET-SCORE	1,23 ± 0,09	1,05 ± 0,04	0,90 ± 0,09	0,69

	30 MESI	36 MESI	42 MESI	48 MESI
NUMERO	4	3	3	1
ETA' (anni)	65,75 ± 6,18	67,67 ± 6,18	64,33 ± 11,59	77
MMSE	24,15 ± 3,37	23,03 ± 3,17	23,67 ± 3,35	23,7
PET-SCORE	0,92 ± 0,04	0,74 ± 0,09	0,97 ± 0,16	-

TABELLA 5. Caratteristiche cliniche e demografiche dei 27 pazienti con Mild Cognitive Impairment che convertono a Malattia di Alzheimer.

Tra le variabili analizzate è stata valutata l'età di esordio dei sintomi, che risultava avere una media di $66,64 \pm 7,25$ anni; è stata calcolata inoltre la mediana dell'età di esordio dei sintomi, che è risultata di 67 anni e che è stata utilizzata per dividere in due gruppi i pazienti con diagnosi di MCI amnesico.

I pazienti sono stati valutati anche in base alla modalità di presentazione: MCI amnesico a singolo dominio ed MCI amnesico a dominio multiplo con alterazioni del linguaggio; inoltre, i pazienti MCI totali sono stati divisi in gruppi in base alla presenza o meno, all'esordio, di alterazioni comportamentali rilevate da uno score maggiore di 4 ai singoli subitems dell'NPI (agitazione/aggressività, irritabilità, disinibizione, disturbi dell'appetito).

Di ciascun paziente è stata valutata la severità del quadro cognitivo tramite il punteggio al Mini Mental State Examination (MMSE) ottenuto annualmente e ai Test Neuropsicologici effettuati con un tempo medio di $6,7 \pm 3,4$ mesi prima dell'indagine PET e dopo circa $7,03 \pm 2,5$ mesi dalla stessa (Span di cifre, Test di Rey rievocazione immediata, Test di Rey rievocazione differita, Apprendimento di un raccontino rievocazione immediata, Apprendimento di un raccontino rievocazione differita, Test dei Cubi, Copia della Figura di Rey, rievocazione immediata e differita della Figura di Rey, Apprendimento Supra-Span spaziale, Test di Weigl, Test delle Matrici, Digit Symbol Sostitution Test, Test di Stroop effetto interferenza, Test di Stroop effetto errori, Trail Making Test A, Trail Making Test B, Test dell'orologio spontaneo, Test dell'orologio copia, Fluenza Verbale Fonemica, Frontal Assessment Battery, Token Test, Test di generazione di frasi, Vocabolario, Informazioni, Prassia bucco-facciale, Prassia ideo-motoria, Prassia costruttiva).

Inoltre sono stati considerati gli aspetti comportamentali tramite la scala Neuropsychiatric Inventory (NPI), utilizzando come cut-off per ogni subitem il valore di 4 ottenuto dal prodotto della frequenza e della severità del sintomo.

Di ciascun paziente è stato calcolato il tempo di conversione ad AD: la media del tempo di conversione del gruppo dei pazienti cMCI è risultata di $21,78 \pm 13,94$ mesi. Sono stati individuati due tempi di conversione (a 18 e a 22 mesi), in base ai quali sono stati divisi i pazienti.

La risposta alla terapia è stata valutata positiva in presenza di un aumento o di una riduzione di non più di 3 punti del punteggio al MMSE effettuato dopo un anno di trattamento.

Le immagini ^{18}F -FDG-PET utilizzate sono state ottenute nel periodo tra il 2008 e il 2013, acquisite mediante l'impiego di PET Discovery ST (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). L'acquisizione è avvenuta presso l'U. O. di Medicina Nucleare dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

Ai fini di un corretto svolgimento dell'esame ai pazienti veniva raccomandato il digiuno da almeno sei ore prima dell'esame. Il radiofarmaco (^{18}F -FDG), nella dose media di 200 MBq, è stato somministrato per via endovenosa in bolo unico.

La processazione delle immagini PET in formato DICOM è avvenuta mediante conversione in formato Analyze (NIFTI-113) per l'analisi statistica.

Le immagini PET in formato DICOM sono state caricate nel software PNEURO ed è stata effettuata la normalizzazione mediante il MNI (Montreal Neurological Institute) PET template. Il software ha permesso la produzione di mappe che mostravano le regioni con metabolismo significativamente ($p < 0.05$) differente dal database di immagini di soggetti sani fornito dallo stesso programma, selezionando automaticamente soggetti sani con età analoga al paziente in studio.

Il software ha permesso inoltre per ciascun paziente l'ottenimento dell' "AD t-sum", un indice della gravità del deficit metabolico nelle aree tipicamente interessate dall'AD, in relazione all'età del soggetto preso in esame. L' "AD t-sum" è stato poi convertito nel PET-score tramite la formula:

$$\text{PET-score} = \log_2 \{ \text{ADtsum} / 11,089 \} + 1 \}$$

Dallo studio della letteratura [50, 176] si evince che è presente un indice di soglia di 0,67 di PET-score in grado di differenziare i pazienti AD dai pazienti non AD.

Nel presente studio è stato utilizzato questo cut-off per dividere in due gruppi i pazienti e capire la correlazione di questo valore con la progressione ad AD.

Analisi statistica delle caratteristiche dei pazienti

Per l'analisi statistica delle caratteristiche cliniche dei pazienti è stato utilizzato il software SPSS (Statistical Package for Social Sciences versione 13.5).

Per l'analisi delle variabili categoriche è stato utilizzato il Chi-Square Test; per l'analisi delle variabili categoriche e continue dei pazienti sono stati usati il Test di Mann-Whitney (se la variabile categorica prevede solo due valori) e il Test di Kruskal-Wallis (se la variabile categorica prevede più di due valori); infine, per confrontare tra loro le variabili continue è stato utilizzato il Test di Pearson.

Sono state valutate significative quelle associazioni con un valore di $p \leq 0,05$.

Statistical Parametric Mapping

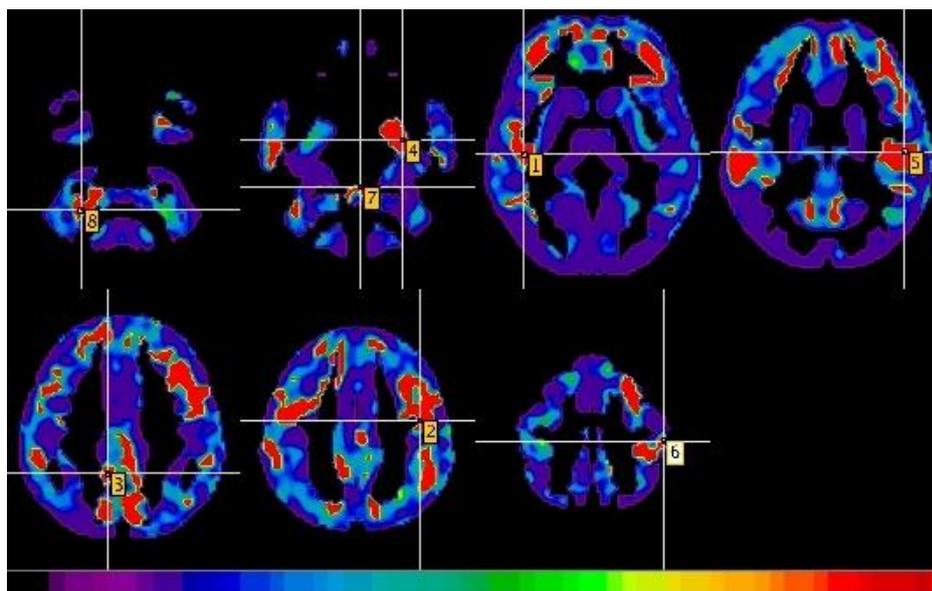
Per il confronto tra gruppi di immagini è stato utilizzato il software Statistical Parametric Mapping versione 8 (SPM8). Tale software utilizza file nel formato Analyze (NIfTI-113) e richiede un software (MRICRON) per gestirli.

L'analisi statistica è stata effettuata confrontando gruppi differenti attraverso il Test t di Student per campioni indipendenti. Inoltre è stato impostato il cosiddetto “proportional scaling” che corregge ogni immagine sulla base del flusso ematico cerebrale basale di un soggetto sano (50 ml/dl/min). Al termine del processo, il software ha generato un file in formato “.mat” che conteneva la specifica matrice statistica (valori T) definita dall'operatore. Sono stati definiti i contrasti all'interno della matrice e la correzione per il Family Wise Error (FWE), che consente l'eliminazione dei falsi positivi. Il software ha quindi prodotto le mappe dei voxels che differiscono ($p < 0.01$) tra gruppo testato e il gruppo dei controlli. Per migliorare la qualità delle analisi ottenute sono stati esclusi cluster contenenti meno di 50 voxel.

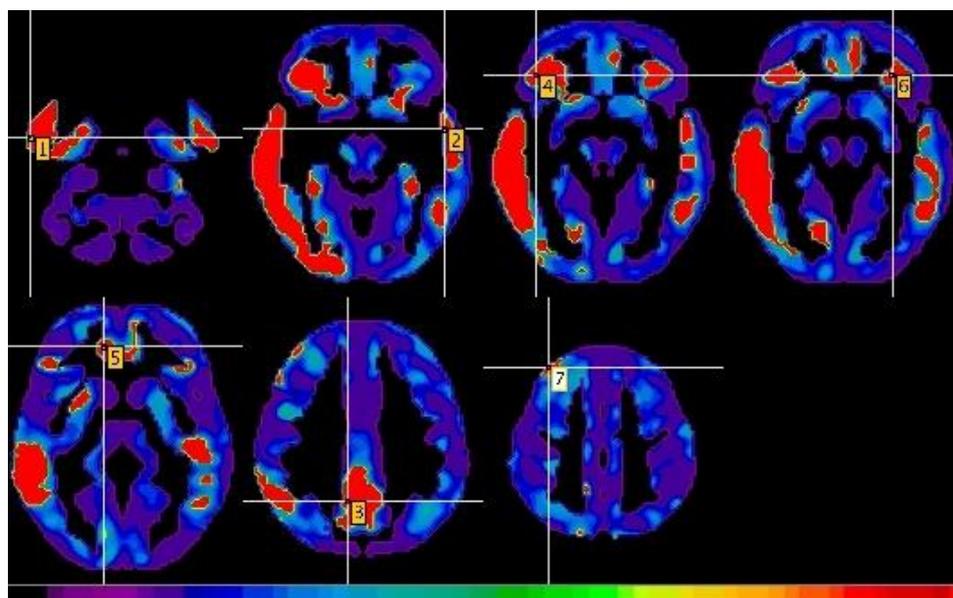
Sono state confrontate le immagini PET dei pazienti sulla base dei gruppi analizzati. Sono state confrontate le immagini dei pazienti che convertono ad AD con quelle dei pazienti stabili nel tempo, sono state osservate le differenze di metabolismo in base all'età dei pazienti, alla modalità di presentazione del Mild Cognitive Impairment e all'eventuale presenza di alterazioni ai test neuropsicologici, al MMSE e all'NPI.

La stessa analisi è stata effettuata nel sottogruppo di pazienti che progredivano a Malattia di Alzheimer.

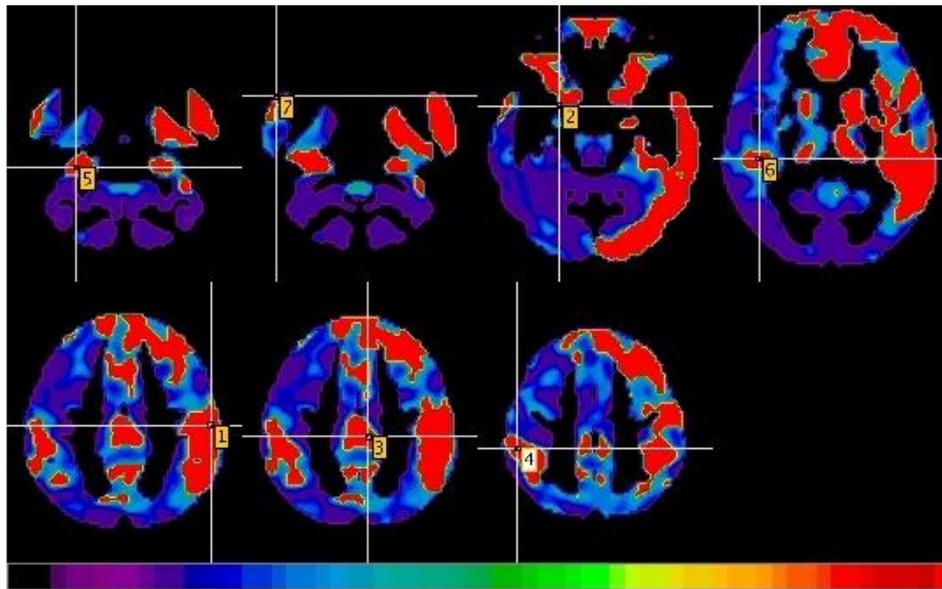
Di seguito vengono riportate a titolo esplicativo alcune mappe generate con il programma PNEURO.



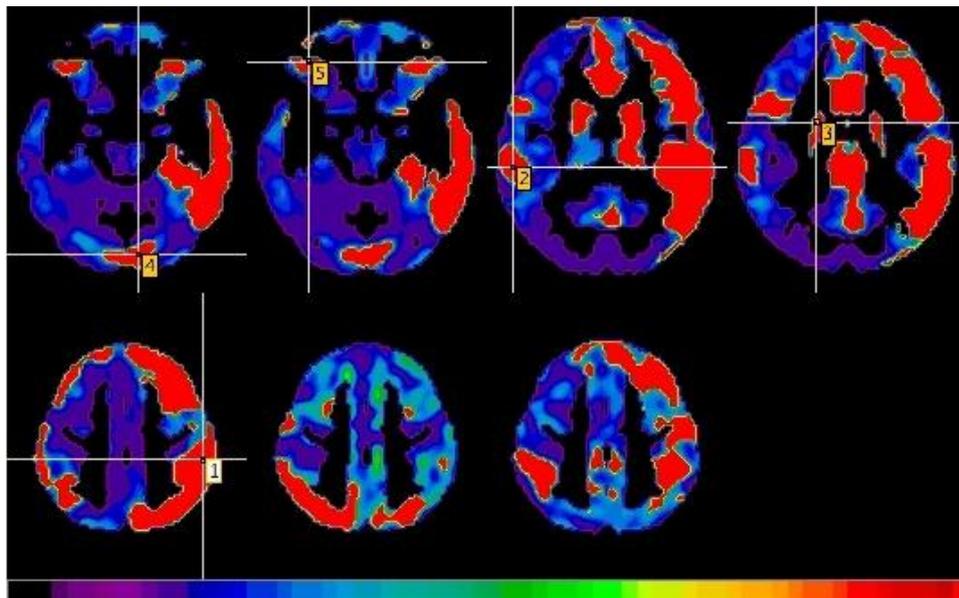
Estratto dalla mappa PNEURO di un paziente con MCI amnesico a singolo dominio che non converte a Malattia di Alzheimer. Le immagini presentano in proiezione assiale il caratteristico pattern ipometabolico dell'amCI a singolo dominio.



Estratto dalla mappa PNEURO di un paziente con MCI amnesico a singolo dominio che converte a Malattia di Alzheimer. Le immagini presentano in proiezione assiale il caratteristico pattern ipometabolico dell'MCI a singolo dominio, più grave rispetto all'immagine precedente.



Estratto dalla mappa PNEURO di un paziente con MCI amnesico con alterazioni del comportamento che converge a Malattia di Alzheimer. Le immagini presentano in proiezione assiale il caratteristico pattern ipometabolico frontale.



Estratto dalla mappa PNEURO di un paziente con MCI amnesico a dominio multiplo (linguaggio) che converge a Malattia di Alzheimer. Le immagini presentano in proiezione assiale il caratteristico pattern ipometabolico dell'MCI amnesico a dominio multiplo con alterazioni del linguaggio.

RISULTATI

Modalità di presentazione

I pazienti che presentavano MCI amnesico a singolo dominio sono 23, quelli con MCI amnesico a dominio multiplo caratterizzato da anomalie del linguaggio sono 6, invece sono 10 i pazienti con MCI amnesico e disturbi del comportamento.

I pazienti con aMCI a singolo dominio presentavano un trend non significativo di una più alta età di esordio dei sintomi e una minor compromissione cognitiva al MMSE rispetto ai pazienti con aMCI a dominio multiplo, ma la differenza non è significativa.

I pazienti che presentavano all'esordio alterazioni del comportamento rispetto a quelli in cui queste alterazioni erano assenti hanno mostrato più alti livelli di agitazione all'NPI score ($p=0,025$) e un ipometabolismo più severo con interessamento dei lobi frontali ($p=0,004$).

L'analisi statistica con SPM8 ha confermato un più esteso ($p=0,000$) coinvolgimento a livello del lobo frontale destro (giro frontale medio e giro frontale mediale), del lobo dell'insula di destra e del lobo limbico di sinistra (giro del cingolo) negli MCI a multiplo dominio rispetto agli MCI a singolo dominio (Figura 4).

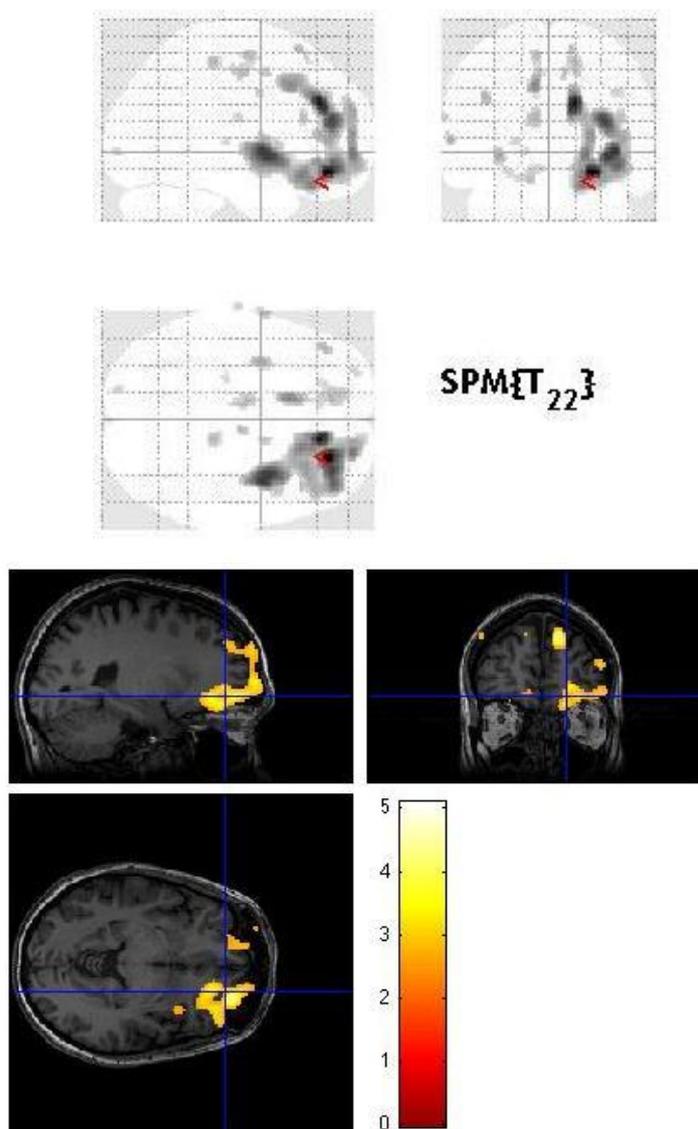


FIGURA 4. Confronto del pattern metabolico tra gruppi di pazienti MCI in base alla modalità di presentazione. Le mappe di SPM mostrano in sezione sagittale, coronale e trasversale le aree che si presentano significativamente ipometaboliche ($p < 0.01$) nei soggetti con MCI a dominio multiplo rispetto a quelli con MCI a singolo dominio.

REGIONI CEREBRALI	COORDINATE DI TALAIRACH	P
Giro frontale medio destro	26, 40, -14	0,000
Giro frontale mediale destro	14, 36, 28	0,000
Lobo dell'insula destro	40, 0, 0	0,000
Giro del cingolo sinistro	-10, 16, 40	0,001

Confrontando poi il gruppo dei pazienti con MCI con alterazioni del comportamento rispetto ai pazienti MCI senza alterazioni del comportamento, l'indagine ha mostrato una maggior compromissione metabolica nei primi a livello del lobo frontale destro (giri frontali mediale e medio) e sinistro (giro frontale superiore).

Il confronto tra le immagini dei pazienti con MCI a singolo dominio e quelle dei pazienti con MCI a dominio multiplo con alterazioni del linguaggio ha mostrato un maggiore ipometabolismo nel secondo gruppo a livello del lobo frontale destro (giro precentrale e giro frontale medio) e sinistro (giri frontale medio e mediale).

Età

Tra i pazienti in studio, 18 presentavano un'età di esordio di MCI inferiore ai 67 anni e 21 presentavano un'età di esordio superiore o uguale ai 67 anni.

L'età di esordio non è risultata significativamente associata alla conversione a Malattia di Alzheimer; tuttavia è stata osservata un'associazione con la presenza di apatia all'NPI: i pazienti con età di esordio inferiore ai 67 anni hanno mostrato una correlazione significativa sia con la presenza di apatia all'esordio dei sintomi ($\rho=0,033$), sia con la comparsa di apatia nel corso del follow-up ($\rho=0,050$).

Non è invece significativa la correlazione tra età di esordio di malattia e punteggio totale NPI.

Infine, un'altra associazione significativa si è presentata tra l'età e le alterazioni ad alcuni test neuropsicologici effettuati al momento della diagnosi (Span di cifre $\rho=0,014$, Test delle Matrici $\rho=0,004$, Digit Symbol Sostitution Test $\rho=0,012$, Test di copia dell'orologio $\rho=0,027$ e Fluenza verbale fonemica $\rho=0,034$): infatti, i pazienti con una più bassa età di esordio dei sintomi presentavano punteggi più bassi ai suddetti test. I due gruppi non differivano né per conversione, né per modalità di presentazione, né per severità dei sintomi, né per risposta alla terapia.

L'analisi ha mostrato che i pazienti con età di esordio superiore ai 67 anni avevano un ipometabolismo più esteso nel lobo temporale destro (giro temporale superiore), nel lobo frontale destro (giri frontali superiore e medio) e sinistro (giro frontale superiore),

nel lobo caudato destro e nel pulvinar sinistro rispetto ai pazienti con età di esordio inferiore ai 67 anni.

MMSE e Test neuropsicologici

Nel gruppo di pazienti, il punteggio medio al MMSE è risultato di $23,02 \pm 3,22$. La mediana ha mostrato un valore di 23, in base al quale i pazienti sono stati divisi in due gruppi.

Il MMSE effettuato al momento della PET ha mostrato associazioni significative non solo con i punteggi dei successivi MMSE ($p=0,000$ a 1 anno dalla PET, $p=0,033$ a 2 anni dalla PET, $p=0,028$ a 3 anni dalla PET) ma anche con la conversione entro un anno ($p=0,001$); infatti, i pazienti con un punteggio MMSE più basso convertivano prima rispetto agli altri.

I punteggi dei singoli subitems dei test neuropsicologici non hanno mostrato associazioni significative con le altre variabili analizzate.

All'analisi SPM8 è stato osservato che i pazienti con un punteggio minore al MMSE presentavano un metabolismo significativamente più ridotto a livello del lobo frontale sinistro (giro precentrale e frontale medio), del lobo occipitale destro (precuneo) e del lobo temporale destro (giro sopramarginale) rispetto ai pazienti con un punteggio maggiore.

L'indagine ha osservato anche un ipometabolismo più esteso nei pazienti con alterazione del Test di copia della figura di Rey rispetto ai pazienti che non avevano deficit riscontrati in questo test. Le regioni coinvolte sono il lobo occipitale destro (cuneo), la regione parieto-temporale destra e il lobo frontale sinistro (giro precentrale).

NPI

Sono stati valutati i subitems di irritabilità, agitazione/aggressività, disturbi dell'appetito e disinibizione dell'NPI effettuata a tempo T0 (prima dell'esame PET): 10 pazienti hanno presentato uno score maggiore di 4 ai singoli subitems e sono stati considerati come gruppo di pazienti con disturbi del comportamento.

Il punteggio totale della scala NPI non ha mostrato correlazioni significative con nessuna variabile in esame.

Nonostante molti dati in letteratura abbiano concluso che l'apatia è un fattore di conversione a Malattia di Alzheimer [49, 179], i risultati di questo studio non mostrano alcuna associazione significativa della presenza di apatia né con la progressione né con il tempo di progressione di malattia.

L'apatia risulta comunque correlata con l'età di esordio dei sintomi ($p=0,024$): i pazienti che presentano i sintomi della malattia prima dei 67 anni sviluppano apatia più frequentemente rispetto ai pazienti con età di esordio dei sintomi maggiore.

I pazienti con apatia hanno mostrato un metabolismo più compromesso rispetto a quelli senza apatia nelle regioni del lobo frontale sinistro (giri frontali medio e superiore e giro orbitale), del lobo occipitale sinistro (giro occipitale inferiore e giro fusiforme), del corpo caudato destro e del lobo frontale destro (giro frontale superiore) (Figura 5).

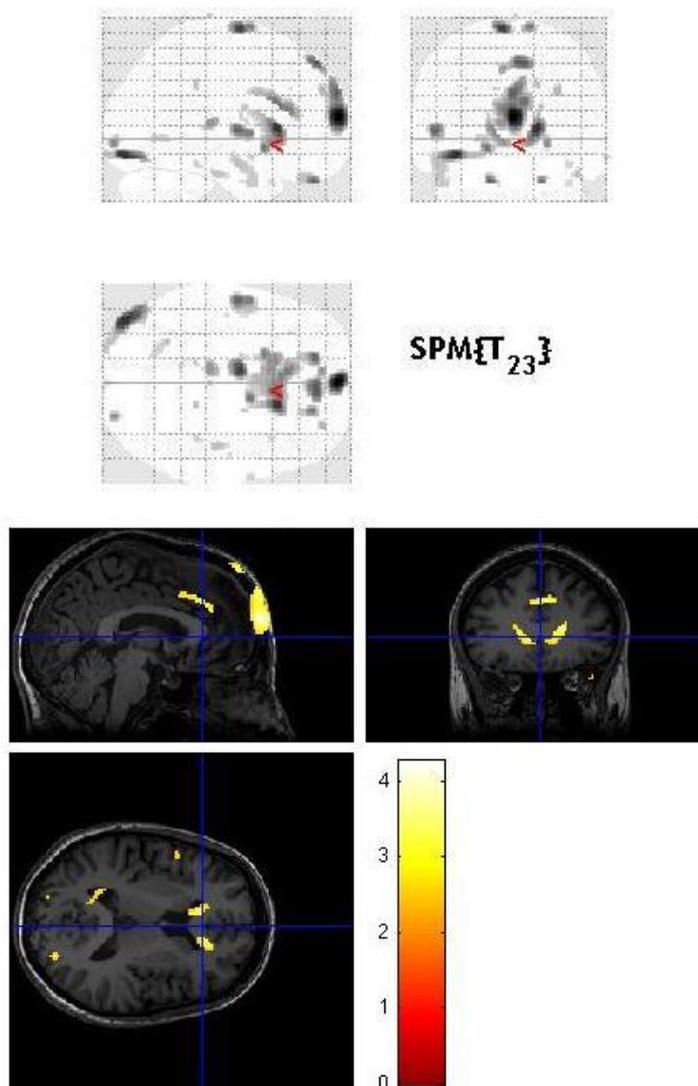


FIGURA 5. Confronto del pattern metabolico tra gruppi di pazienti MCI in base alla presenza di apatia. Le mappe di SPM mostrano in sezione sagittale, coronale e trasversale le aree che si presentano significativamente ipometaboliche ($p < 0.01$) nei soggetti con MCI con apatia rispetto a quelli senza apatia.

REGIONI CEREBRALI	COORDINATE DI TALAIRACH	P
Giro frontale mediale sinistro	0, 62, 14	0,000
Giro occipitale inferiore sinistro	-40, -86, 14	0,000
Corpo caudato destro	18, 20, 6	0,000
Giro frontale superiore sinistro	0, 60, 28	0,001
Giro frontale superiore destro	6, 46, 50	0,001
Giro frontale orbitale sinistro	-16, 44, -30	0,001
Giro fusiforme sinistro	-26, -96, -14	0,006

E' stato inoltre rilevato un ipometabolismo esteso al lobo frontale nei pazienti con alterazioni del comportamento rilevate all'NPI rispetto ai pazienti senza queste caratteristiche (Figura 6).

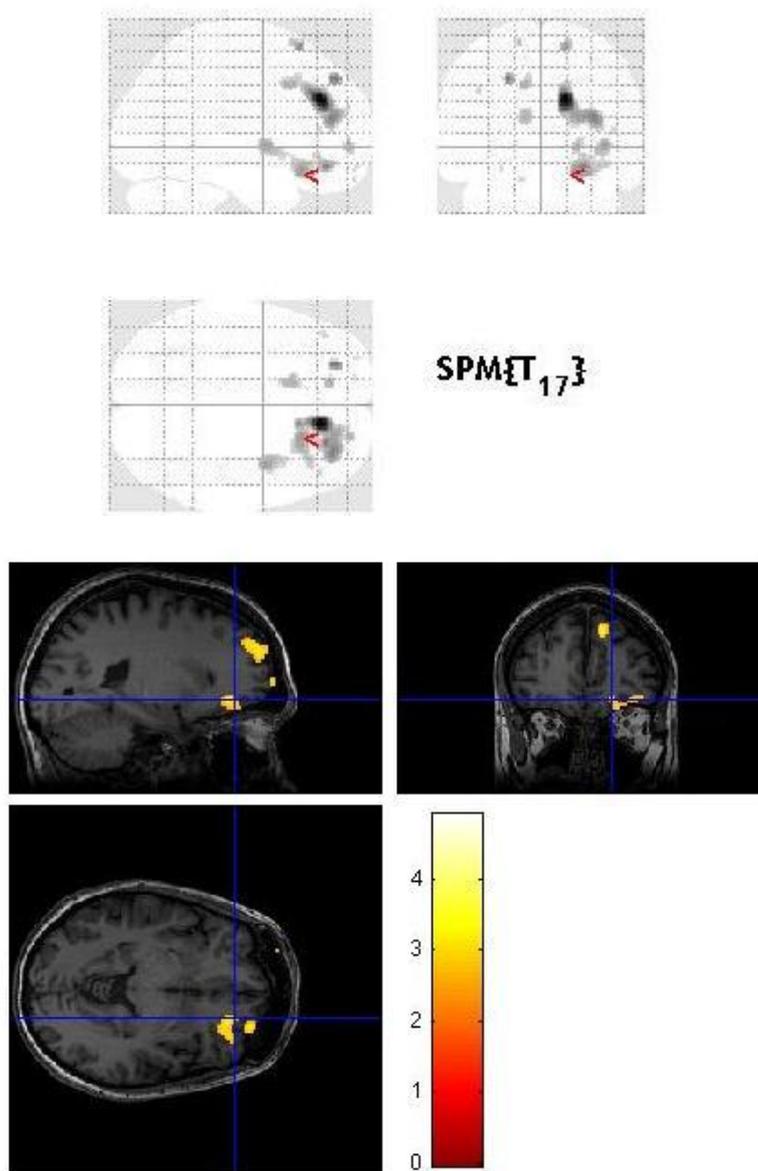


FIGURA 6. Confronto del pattern metabolico tra gruppi di pazienti MCI in base alla presenza di alterazioni comportamentali. Le mappe di SPM mostrano in sezione sagittale, coronale e trasversale le aree che si presentano significativamente ipometaboliche ($p < 0.01$) nei soggetti con alterazioni del comportamento (agitazione/aggressività, irritabilità, disinibizione, disturbi dell'appetito) rispetto a quelli con MCI senza tali caratteristiche.

REGIONI CEREBRALI	COORDINATE DI TALAIRACH	ρ
Giro frontale mediale destro	14, 36, 28	0,000
Giro frontale medio destro	32, 44, 18	0,001
Giro frontale superiore sinistro	-24, 44, 42	0,001

Risposta alla terapia

I pazienti MCI che al momento della PET assumevano terapia con inibitori delle colinesterasi erano 20, 3 assumevano Memantina, con un tempo medio di inizio della terapia di circa $11,05 \pm 3,25$ mesi dall'esordio dei sintomi. 16 pazienti MCI non facevano terapia. Nel gruppo di pazienti in terapia, 3 hanno mostrato una mancata risposta ai farmaci.

Nei pazienti cMCI, al momento della PET 19 erano in terapia con inibitori dell'acetilcolinesterasi e 2 con Memantina, con un tempo medio di $9,85 \pm 2,70$ mesi dall'esordio dei sintomi. 6 pazienti non assumevano alcuna terapia.

Anche in questo gruppo di pazienti 3 non hanno mostrato risposta alla terapia.

La risposta alla terapia non ha mostrato associazioni significative con le variabili cliniche e demografiche esaminate.

Non è stato possibile effettuare l'analisi SPM8 per sottogruppi di responders e non responders alla terapia per il numero esiguo dei pazienti non responders ($n=6$).

PET-score

Il programma PMOD ha permesso la visualizzazione e la normalizzazione di 39 immagini PET: di queste è stato calcolato il PET-score, la cui media è risultata di $0,85 \pm 0,29$.

E' stato osservato che un punteggio superiore a 0,67 indica conversione a Malattia di Alzheimer con una significatività dello 0,000; inoltre, la significatività viene mantenuta ($\rho=0,000$) nell'associazione con la conversione entro un anno.

Nel gruppo di pazienti cMCI, il PET-score ha mostrato una correlazione significativa anche con il tempo di conversione: maggiore era il valore del PET-score, minore era il tempo di conversione ($\rho=0,004$).

Il PET-score non ha dimostrato correlazioni significative con i singoli subitems dei test neuropsicologici né con il MMSE.

Pazienti che convertono a Malattia di Alzheimer

27 pazienti dei 39 totali convertivano a Malattia di Alzheimer nel corso di 4 anni di follow-up (71,05%): 12 (44,5%) convertivano nel primo anno di follow-up, 4 (14,8%) nel secondo anno, 7 (25,9%) convertivano a 3 anni dall'esordio dei sintomi e 4 (14,8%) convertivano nel quarto anno di follow-up.

Nel gruppo dei pazienti cMCI, la media del tempo di conversione espressa in mesi è risultata di $21,78 \pm 13,94$.

In questo gruppo di pazienti sono stati valutati diversi markers di conversione a Malattia di Alzheimer, al fine di stabilire il valore di significatività di ciascuno nella predizione della progressione della malattia.

E' stata condotta l'analisi con SPM8 tra questo gruppo di pazienti e il gruppo dei pazienti che non convertivano ad AD (Figura 7). I pazienti con progressione di malattia presentavano un ipometabolismo più marcato nel lobo temporale sinistro (giro fusiforme e giro temporale medio), nel lobo temporale destro (giro temporale medio) e nel lobo parietale sinistro, a livello del precuneo.

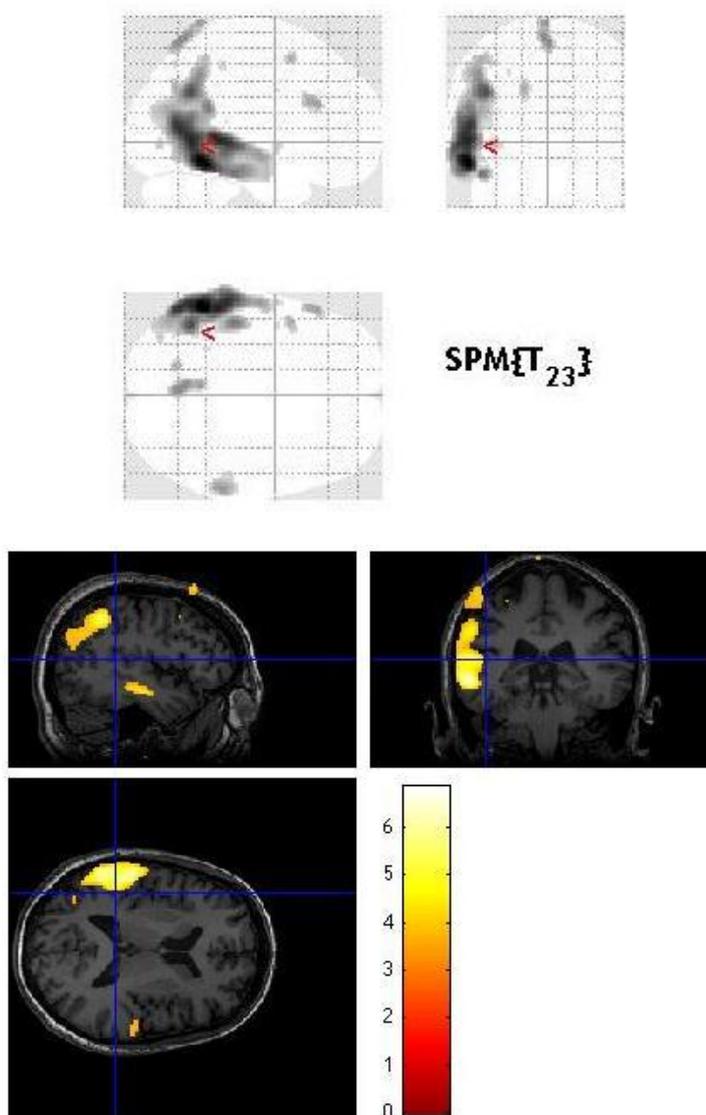


FIGURA 7. Confronto del pattern metabolico tra gruppi di pazienti MCI in base alla conversione ad AD. Le mappe di SPM mostrano in sezione sagittale, coronale e trasversale le aree che si presentano significativamente ipometaboliche ($p < 0.001$) nei soggetti con MCI che convertono rispetto a quelli che non convertono.

REGIONI CEREBRALI	COORDINATE DI TALAIRACH	P
Giro fusiforme sinistro	-56, -52, -14	0,000
Giro temporale medio sinistro	-54, -40, 0	0,000
Giro temporale medio destro	62, -38, -14	0,000
Precuneo destro	-2, -66, 64	0,000

Modalità di presentazione

Della popolazione totale di 39 pazienti con MCI, 23 pazienti presentavano MCI a singolo dominio e 16 MCI a dominio multiplo.

Dei 23 pazienti con MCI a dominio singolo, 15 convertivano ad AD (63,63%) e 8 non convertivano ad AD (36,36%). Dei 16 pazienti con MCI a dominio multiplo, 13 pazienti convertivano ad AD (81,25%) e 3 non convertivano ad AD (18,75%). Analizzando le singole modalità di presentazione degli MCI a multiplo dominio, i 6 pazienti MCI con disturbo del linguaggio convertivano tutti verso AD mentre i 7 pazienti con senza disturbo del linguaggio su 10 convertivano verso AD.

Tra i 27 pazienti che convertivano a Malattia di Alzheimer, 14 presentavano MCI amnesico a singolo dominio e 6 presentano MCI a dominio multiplo con alterazioni del del linguaggio. Inoltre, 7 pazienti avevano disturbi del comportamento associati al deficit mnesico.

I dati evidenziano una differenza significativa ($p=0,002$) nel tempo di conversione da MCI ad AD tra i soggetti con MCI a singolo dominio ($25,29 \pm 14,35$ mesi) e i soggetti con MCI a dominio multiplo ($20,57 \pm 15,43$ mesi per gli MCI a dominio multiplo senza disturbo del linguaggio e $15,00 \pm 9,86$ mesi per gli MCI a dominio multiplo con prevalenti disturbi del linguaggio).

E' stato osservato un ipometabolismo significativamente maggiore nel gruppo dei pazienti con MCI a dominio multiplo rispetto al gruppo dei pazienti con MCI a singolo dominio; la compromissione coinvolge il lobo frontale destro (giri frontali superiore, medio e inferiore) e il lobo limbico di sinistra, in particolare il giro del cingolo (Figura 8).

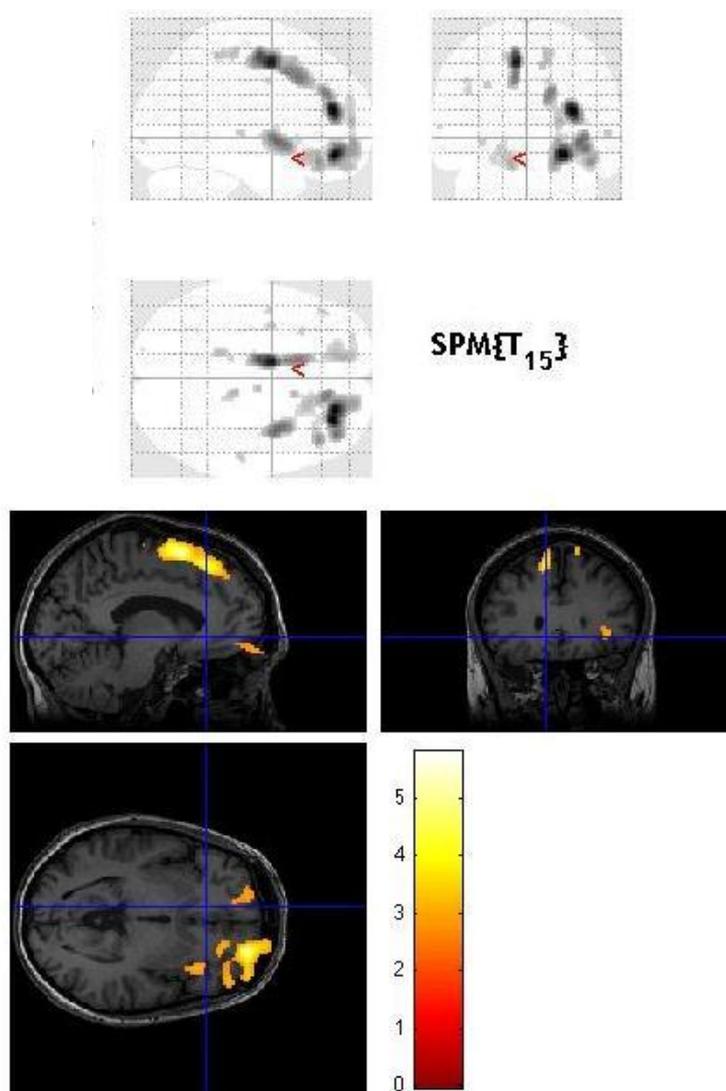


FIGURA 8. Confronto del pattern metabolico tra gruppi di pazienti MCI che convertono ad AD in base alla modalità di presentazione. Le mappe di SPM mostrano in sezione sagittale, coronale e trasversale le aree che si presentano significativamente ipometaboliche ($p < 0.01$) nei soggetti converters con MCI a dominio multiplo rispetto ai soggetti converters con MCI a singolo dominio.

REGIONI CEREBRALI	COORDINATE DI TALAIRACH	ρ
Giro frontale superiore destro	24, 42, -14	0,000
Giro frontale medio destro	30, 42, 18	0,000
Giro del cingolo sinistro	-10, -2, 50	0,000
Giro frontale inferiore destro	44, 32, -18	0,001

E' stato inoltre osservato un ipometabolismo nel lobo frontale sinistro (giri frontali superiore e medio) e in quello destro (giro frontale medio) nei pazienti con MCI a dominio multiplo e alterazioni del linguaggio rispetto ai pazienti con MCI a singolo dominio.

Età

L'età media di esordio dei sintomi del gruppo di pazienti con Mild Cognitive Impairment che convertono a Malattia di Alzheimer è risultata di $66,64 \pm 7,41$ anni. Il valore utilizzato in questo studio per dividere i pazienti in base all'età di esordio dei sintomi è stato di 67 anni, mediana dell'età di esordio dei cMCI.

In questo studio, l'età di esordio dei sintomi non si è dimostrata significativamente associata con il tempo di conversione a Malattia di Alzheimer.

Tuttavia, l'età di esordio dei sintomi è risultata significativamente associata sia alla presenza di apatia ($p=0,009$) sia allo sviluppo di apatia nel primo anno di follow-up ($p=0,021$), verso cui l'età di esordio è risultata inversamente proporzionale.

Infine, un'altra associazione significativa è stata riscontrata tra l'età di esordio dei sintomi e una peggiore performance ai test neuropsicologici, in particolare al Test delle Matrici ($p=0,033$) e al Test della Fluenza Verbale Fonemica ($p=0,009$).

Nei pazienti cMCI l'analisi ha riscontrato una differenza significativa tra il metabolismo cerebrale dei pazienti con età inferiore ai 67 anni e quello dei pazienti con età superiore. Infatti, questi ultimi presentano un ipometabolismo più marcato nel lobo frontale destro (giri frontali superiore e medio), nel lobo frontale sinistro (giro frontale superiore), nel lobo temporale destro (giro temporale superiore) e nel pulvinar di destra.

MMSE e Test neuropsicologici

La media del punteggio MMSE nei pazienti cMCI è risultata di $21,62 \pm 2,93$.

E' stata calcolata la mediana del punteggio MMSE dei pazienti cMCI al momento dell'esecuzione della PET che è risultata di 22. Sono stati individuati due gruppi di

pazienti in base alla mediana: un gruppo con MMSE inferiore a 22 e un gruppo con MMSE maggiore o uguale a 22.

Il MMSE è risultato significativamente associato a una peggiore performance alla maggior parte dei test neuropsicologici (Span di cifre, Test dei cubi, Test dell'orologio, Test di Rey, Test delle Matrici, Fluenza verbale fonemica, Digit Symbol Sostitution Test e Trail Making Test); inoltre, la significatività è presente anche nei confronti del punteggio MMSE ottenuto al secondo ($p=0,033$) e al terzo anno ($p=0,028$) di follow-up, in accordo con l'andamento ingravescente della malattia.

E' stata rilevata l'associazione significativa tra il punteggio MMSE e i mesi di conversione da Mild Cognitive Impairment a Malattia di Alzheimer: un punteggio più basso al MMSE indica una più rapida progressione di malattia con una significatività di $p=0,001$.

I punteggi ottenuti al Test della figura di Rey (rievocazione immediata e differita) e al Trail Making Test A effettuati al momento della PET sono risultati significativamente associati alla conversione da MCI ad AD ($p=0,05$).

E' stata riscontrata una differenza significativa nel metabolismo dei pazienti con un punteggio inferiore a 22 al MMSE rispetto a quelli in cui il punteggio è risultato superiore o uguale a 22: i pazienti con una maggiore compromissione al test mostrano un ipometabolismo esteso al lobo parietale sinistro (precuneo), al lobo temporale sinistro (giro fusiforme) e al lobo frontale sinistro (giro frontale medio).

E' evidenziata la differenza di metabolismo tra i pazienti con alterazioni nel Test di copia della figura di Rey e i pazienti con un test normale: i primi mostrano ipometabolismo nel lobo occipitale destro (cuneo) e nei lobi parietali di destra (giri post-centrale e superiore) e di sinistra (precuneo).

NPI

Il punteggio ottenuto alla scala NPI non è risultato significativamente associato alle variabili analizzate.

La presenza di apatia non ha mostrato nel gruppo di pazienti cMCI, correlazioni significative con la modalità di presentazione della malattia, con il PET-score, con la risposta alla terapia né con la conversione ad AD.

Dai risultati con SPM8 si evince che i pazienti cMCI con apatia differivano rispetto a quelli senza apatia per un ipometabolismo a livello del lobo frontale destro (giri frontali superiore e medio) e sinistro (giro precentrale), nel lobo temporale sinistro (giro temporale superiore) e nel lobo occipitale sinistro.

Anche nel gruppo di cMCI è stato effettuato il confronto tra i pazienti con MCI con alterazioni del subitems dell’NPI (agitazione/aggressività, disinibizione, disturbi dell’appetito e irritabilità) e i pazienti cMCI senza queste alterazioni: i primi presentavano un ipometabolismo più esteso nei giri frontali medio e mediale del lobo frontale di destra, nel lobo limbico sinistro (giro del cingolo) e nel lobo frontale di sinistra (giro frontale mediale) (Figura 9).

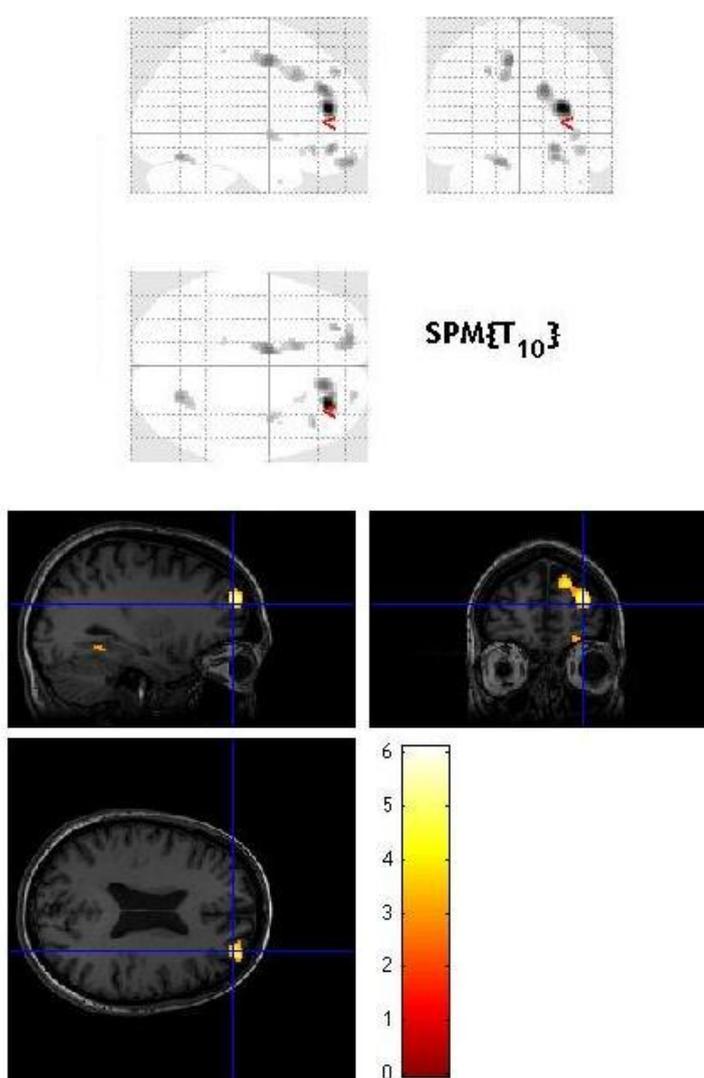


FIGURA 9. Confronto del pattern metabolico tra gruppi di pazienti MCI che convertono ad AD in base alla presenza di alterazioni del comportamento. Le mappe di SPM mostrano in sezione sagittale, coronale e trasversale le aree che si presentano significativamente ipometaboliche ($p < 0.01$) nei soggetti cMCI con alterazioni del comportamento (agitazione/aggressività, irritabilità, disinibizione, disturbi dell'appetito) rispetto ai pazienti cMCI senza tali caratteristiche.

REGIONI CEREBRALI	COORDINATE DI TALAIRACH	ρ
Giro frontale medio destro	30, 42, 16	0,000
Giro frontale mediale destro	16, 38, 28	0,001
Giro del cingolo sinistro	-10, -4, 50	0,001
Giro frontale mediale sinistro	-12, -12, 54	0,004

Tempo di conversione

Avendo a disposizione un follow-up a cadenza semestrale, il gruppo dei pazienti con Mild Cognitive Impairment che convertono a Malattia di Alzheimer è stato diviso in base ai mesi di conversione.

In questo gruppo di pazienti la media del tempo di conversione espresso in mesi è risultata di $21,78 \pm 13,94$.

Sono stati valutati due tempi di conversione a Malattia di Alzheimer: 18 mesi e 22 mesi; sulla base di questi valori i pazienti cMCI sono stati divisi in gruppi.

Il tempo di conversione espresso in mesi ha mostrato un'associazione significativa con il punteggio ottenuto al MMSE effettuato prima dell'esame PET ($p=0,001$) ma anche con il punteggio MMSE rilevato nel primo anno di follow-up ($p=0,000$).

Inoltre, un'altra correlazione significativa è stata osservata tra il tempo di conversione più basso e alcuni test neuropsicologici effettuati prima dell'esame FDG-PET, tra cui il Test di Stroop effetto errori ($p=0,024$), il Trail Making Test ($p=0,048$) e il Test delle Matrici ($p=0,031$), rispetto ai punteggi dei pazienti con tempo di conversione più lungo.

Infine, è stata osservata un'associazione significativa del tempo di conversione con il PET-score ($p=0,000$): più alto è il PET-score, minore è il tempo di conversione.

I pazienti che mostrano progressione ad AD prima dei 22 mesi di follow-up presentano, rispetto ai pazienti con tempo di conversione maggiore, un ipometabolismo esteso al lobo temporale destro (giri temporali superiore e medio) e al lobo parietale destro (superiore e inferiore) (Figura 18). Questo è stato osservato anche nei pazienti con progressione ad AD prima dei 18 mesi, che hanno mostrato un ipometabolismo più esteso nelle medesime aree (Figura 10).

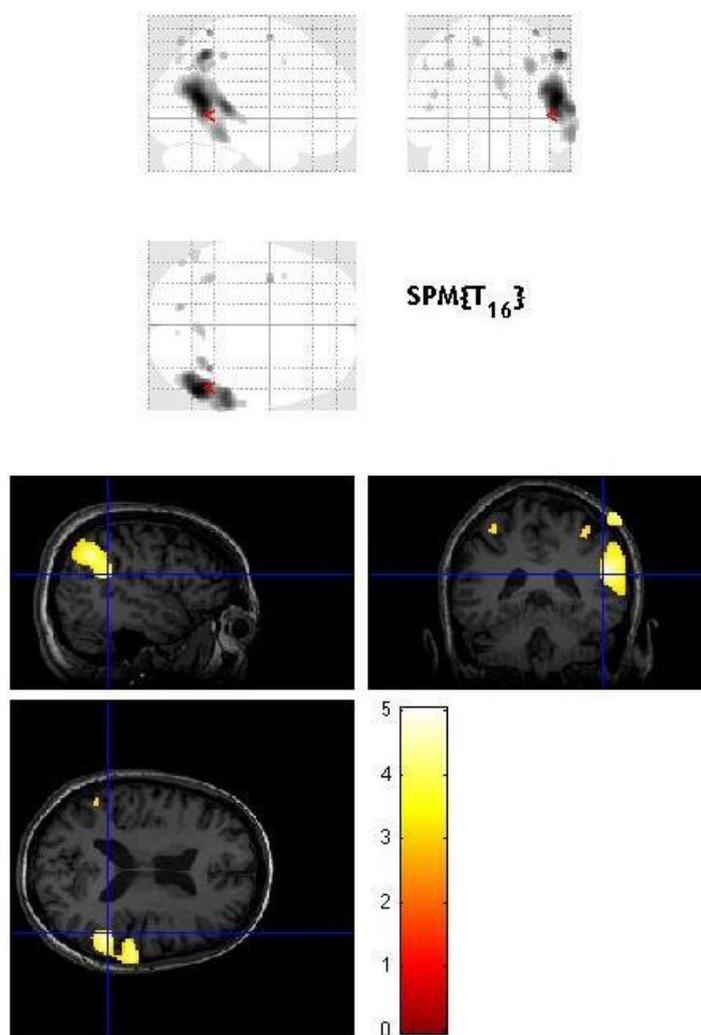


FIGURA 10. Confronto del pattern metabolico tra gruppi di pazienti MCI che convertono ad AD in base al tempo di conversione. Le mappe di SPM mostrano in sezione sagittale, coronale e trasversale le aree che si presentano significativamente ipometaboliche ($p < 0.005$) nei soggetti che convertono prima di 22 mesi rispetto ai soggetti che convertono più tardi.

REGIONI CEREBRALI	COORDINATE DI TALAIRACH	ρ
Giro temporale superiore destro	56, -40, 8	0,000
Giro temporale medio destro	46, -66, 20	0,000
Lobo parietale superiore destro	30, -58, 44	0,000
Lobo parietale inferiore destro	56, -55, 48	0,000

PET-score

La media del PET-score nel gruppo di pazienti con MCI che convertono ad AD è risultata di circa il doppio rispetto alla media del gruppo dei pazienti che non mostrano progressione di malattia (1,00 vs 0,58).

Il PET-score, infatti, ha mostrato una correlazione significativa sia con la conversione a Malattia di Alzheimer ($\rho=0,002$) sia con i mesi di conversione ($\rho=0,000$), evidenziandosi come indice importante di progressione di malattia.

Pazienti che non convertono a Malattia di Alzheimer

In questo studio sono stati individuati 12 pazienti con MCI che, nel corso del follow-up, non hanno mostrato progressione di malattia.

Il 75% di questi pazienti presentava un MCI con esclusivo coinvolgimento della memoria ($n=9$) e il restante 25% presentava un MCI amnesico in associazione ad alterazioni del comportamento valutate all'NPI.

A causa della ridotta quantità di pazienti, l'analisi statistica ha dimostrato poche correlazioni significative; tra queste è stata osservata l'associazione tra la modalità di presentazione del MCI e l'età di esordio dei sintomi: i pazienti con MCI con alterazioni del comportamento hanno un esordio dei sintomi precoce rispetto ai pazienti con MCI con esclusivo coinvolgimento della memoria.

Un'altra correlazione è stata riscontrata tra il punteggio al MMSE effettuato prima dell'esame PET e il successivo punteggio al MMSE effettuato nel primo anno ($\rho=0,001$) di follow-up; il MMSE è significativamente associato anche ad alcuni test neuropsicologici effettuati prima dell'indagine FDG-PET, tra cui il Trail Making Test A ($\rho=0,013$), il Test dell'orologio ($\rho=0,044$) e il Test di Rey a rievocazione immediata ($\rho=0,022$).

DISCUSSIONE

Con questo studio sono state analizzate le caratteristiche cliniche, neuropsicologiche e comportamentali di un gruppo di pazienti con diagnosi di MCI afferenti all'ambulatorio dei disturbi cognitivi della Clinica Neurologica dell'Università di Pisa. Le caratteristiche dei pazienti sono state studiate al fine di ottenere un quadro generale dei pazienti e per individuare se alcune di queste fossero in grado di predire la progressione e il timing di progressione verso la Malattia di Alzheimer. Dei pazienti in esame è stato valutato il pattern metabolico, ottenuto mediante PET cerebrale con FDG eseguita entro il primo anno di diagnosi, che è stato correlato con le caratteristiche cliniche, al fine di stabilire l'importanza che la PET con FDG riveste nell'iter diagnostico dei pazienti con MCI.

In particolare, sono state valutate le caratteristiche demografiche come la diversa età di esordio di MCI e le caratteristiche cliniche quali la modalità di presentazione di MCI, se a singolo o a multiplo dominio, la presenza e la gravità degli aspetti comportamentali e il grado di compromissione cognitiva, valutata mediante MMSE e test neuropsicologici.

Dai risultati emerge che il 71,05% dei pazienti con MCI convertiva entro 4 anni dall'esordio della malattia verso AD, con un tempo di conversione medio di $21,78 \pm 13,94$ mesi. In particolare, il 44,5% dei cMCI convertiva entro il primo anno di follow-up, il 14,8% entro il secondo anno, il 25,9% entro tre anni dall'esordio dei sintomi e il 14,8% nel quarto anno di follow-up. Questi dati si discostano dalla letteratura.

Da una recente review condotta su 32 studi di coorte il tasso di conversione è riportato variabile da un 5,4% al 16,5%, con un tasso di conversione nel primo anno che varia a seconda degli studi dal 10 al 33%, del 9,8-36,3% nel secondo anno e entro i 5 anni del 10,6-37,8% [36], anche se sono stati riportati tassi di conversione del 25% in pazienti con MCI a singolo dominio e del 54% in MCI a dominio multiplo [34]. E' stato osservato che il tasso di conversione ad AD è più alto in studi condotti su pazienti afferenti a cliniche per i disturbi cognitivi rispetto alla popolazione generale, con un range variabile dal 7,5 al 16,5% in pazienti ambulatoriali e dal 5,4% all'11,5% in studi condotti sulla popolazione

generale. Questa variabilità è stata imputata al fatto che i pazienti afferenti agli ambulatori specialistici rappresentano una popolazione selezionata di pazienti, con un tasso di compromissione cognitiva più avanzato rispetto a quello della popolazione generale. Dalla letteratura emerge la difficoltà a una definizione del tasso di conversione di MCI, in quanto le definizioni di MCI o MCI amnesico così come i criteri di inclusione/esclusione degli studi sono state negli anni e sono tuttora molto variabili tra i vari studi, per cui viene raccomandato l'uso di criteri di ricerca standardizzati.

Nei nostri pazienti la diagnosi di MCI è stata condotta in accordo con i criteri di Petersen e la diagnosi di AD in accordo con i criteri di Dubois et al. La discrepanza tra i dati in letteratura e le nostre evidenze può essere interpretata come risultato di un bias nella selezione dei pazienti: i pazienti selezionati per lo studio clinico avevano tutti effettuato PET con FDG nel tempo e la selezione dei pazienti da sottoporre a PET non è stata consecutiva in tutti i pazienti MCI ma è stata valutata in base alla compliance clinica dei pazienti e a una forte impressione clinica di MCI. Inoltre, dato il tipo di studio retrospettivo, molti dei pazienti MCI non converters sono stati persi al follow-up e quindi non computati nello studio.

I pazienti con MCI presentavano un'età media di esordio di malattia di 67 anni, con un trend non significativo di età di esordio inferiore nei pazienti che convertivano verso AD rispetto a quelli che non convertivano ad AD. Questo dato conferma la maggior parte dei dati di letteratura, dai quali si evidenzia come l'età di esordio di MCI non costituisca un marcatore di conversione verso AD [41] [42].

Dai risultati emerge che, sia nel gruppo totale di pazienti MCI che nel gruppo di pazienti AD converters, la presenza di apatia al baseline e il successivo sviluppo di apatia nel primo anno di malattia erano associati a una più giovane età di esordio, inferiore ai 67 anni. Questo dato è in accordo con studi precedenti che hanno riscontrato una più alta percentuale di apatia in pazienti MCI con un'età di esordio più bassa [49] [180].

L'apatia e la depressione sono i sintomi neuropsichiatrici più frequenti in pazienti con MCI e la differenziazione tra apatia e depressione può risultare difficoltosa, in quanto la mancanza di motivazione che si riscontra nell'apatia è anche una delle dimensioni cliniche della depressione maggiore [49]. L'apatia è una sindrome caratterizzata da mancanza di interesse, di affettività e di motivazione, che compare generalmente prima dello sviluppo dei deficit cognitivi [51]. Nella nostra popolazione, il 30% dei pazienti presentava apatia,

in linea con i risultati degli studi precedenti [181] [52], in cui la prevalenza è stata stimata con un range variabile dal 29% al 70%. Numerosi studi hanno sottolineato come i sintomi neuropsichiatrici, con una sensibilità inferiore rispetto a quelli cognitivi, rappresentassero possibili modelli predittivi di conversione a AD. Negli anni, depressione, apatia, ansia e disturbi del sonno sono stati indicati, spesso con risultati contrastanti, marcatori di progressione di malattia. Tra questi, l'apatia è stata individuata come un forte predittore di conversione verso AD [54-55]. I nostri dati non confermano questo risultato, in quanto non era presente una differenza significativa nei punteggi di apatia ottenuti al NPI tra pazienti converters e non converters. Il differente risultato può essere imputato alle diverse scale utilizzate per l'individuazione del sintomo apatia e della sua severità. Altre scale quali la Apathy Inventory e l'Apathy Evaluation Scale potrebbero essere utilizzate in futuro nei nostri pazienti per confermare o meno il dato presente in letteratura. Analogamente, il punteggio totale all'NPI e il punteggio dei singoli subitem dell'NPI non rappresentava nel nostro campione un indice di possibile conversione verso AD.

Analizzando la modalità di presentazione di MCI al momento della PET, dei 39 pazienti totali 23 presentavano un MCI a singolo dominio e 16 un MCI a dominio multiplo (dei quali 6 con disturbi del linguaggio e 10 senza disturbi del linguaggio). I pazienti con MCI a singolo dominio rispetto ai pazienti con MCI con dominio multiplo non differivano in modo significativo per quanto riguarda l'età di esordio (rispettivamente 66,68 anni per gli MCI a singolo dominio rispetto a 66,03 per gli MCI a dominio multiplo) o il grado di compromissione cognitiva valutato al MMSE. Analizzando però la conversione verso AD, il 63,63% dei pazienti con aMCI a singolo dominio convertiva ad AD rispetto all' 81,25% dei pazienti con aMCI a dominio multiplo. I risultati dello studio hanno confermato il dato che il aMCI a dominio multiplo è maggiormente associato alla conversione ad AD rispetto al aMCI a singolo dominio, come stabilito in altri studi [32] [43]. Nello studio condotto da Alexopoulos e colleghi condotto su 81 pazienti, il 54% dei pazienti con aMCI a dominio multiplo convertiva a Malattia di Alzheimer rispetto al 25% dei pazienti con aMCI a singolo dominio. Inoltre, nei pazienti MCI a multiplo dominio la presenza di disturbi del linguaggio rappresentava un marcatore di progressione verso AD con un più rapido decorso. Questo dato è in linea con le recenti evidenze di uno studio condotto su 1059 soggetti con MCI in cui si evidenziava che più alti punteggi di fluency verbale erano associati a un MCI stabile a 3 anni di osservazione [73].

Come parametri di compromissione cognitiva sono stati impiegati il MMSE e i singoli subitems dei test neuropsicologici. Il MMSE basale e quello effettuato al momento della PET era direttamente proporzionale ai mesi di conversione in AD nel gruppo dei converters, mentre non rappresentava un marcatore di conversione nel gruppo totale di MCI. Data la diffusione del MMSE nella pratica clinica, numerosi studi hanno analizzato se il MMSE potesse costituire un marcatore di conversione verso AD; se alcuni studi hanno riscontrato una correlazione tra più bassi valori di MMSE e tasso più alto di conversione [182] [177] [183], altri studi condotti su un numero adeguato di soggetti non confermano questo dato [184] [48].

E' stata osservata nel nostro studio una correlazione significativa tra l'età di esordio inferiore ai 67 anni nel gruppo totale di aMCI e la maggiore compromissione ad alcuni subitems ai test neuropsicologici effettuati al baseline quali lo Span di cifre, il Test delle Matrici, il Digit Symbol Sostitution Test, il Test di copia dell'orologio e la Fluenza verbale fonemica, dati che non sono stati riportati dalla letteratura.

Inoltre, i punteggi ottenuti al Test della figura di Rey (rievocazione immediata e differita) e al Trail Making Test A effettuati al momento della PET sono risultati significativamente associati alla conversione da aMCI ad AD, in linea al risultato ottenuto in altri studi [57] [177], in cui questi subitems sono significativamente associati anche al tempo di conversione.

La seconda fase dello studio è stata indirizzata all'analisi del metabolismo cerebrale mediante PET con FDG nell'intero gruppo di pazienti e nei sottogruppi di pazienti suddivisi in base alle caratteristiche cliniche, neuropsicologiche e neuropsichiatriche, analizzando anche se un ipometabolismo specifico fosse in grado di predire la conversione di MCI verso AD.

La malattia di Alzheimer è caratterizzata da un ipometabolismo glucidico prevalente a livello del precuneo, del cingolo posteriore e della corteccia parieto-temporale, che si riscontra in modo analogo anche nei pazienti con MCI amnesico [160]. Come atteso, dall'analisi ispettiva delle PET emergeva che l'intero gruppo di MCI amnesici presentava un ipometabolismo prevalente nel cingolo posteriore, nel precuneo e nei lobi parieto-temporali.

Sono quindi stati analizzati pattern specifici di metabolismo in base alle caratteristiche cliniche dei pazienti: suddividendo i pazienti in aMCI converters early onset (con esordio entro i 67 anni) e aMCI converters late onset (con esordio oltre i 67 anni) è stato riscontrato un più marcato ipometabolismo nei pazienti MCI converters late onset, con maggiore interessamento nel lobo frontale destro (giri frontali superiore e medio), nel lobo frontale sinistro (giro frontale superiore), nel lobo temporale destro (giro temporale superiore) e nel pulvinar destro. La relazione tra età di esordio dei sintomi e pattern metabolico all'FDG-PET degli MCI converters è dibattuta in letteratura senza risultati univoci. Nel 2013, Dukart e colleghi hanno analizzato il grado di ipometabolismo glucidico in MCI converters distinguendo per varie caratteristiche cliniche, tra le quali l'età di esordio: sono stati individuati tre gruppi: pazienti con cMCI esordito con media di 67,9 anni (young aged cMCI) rispetto a pazienti cMCI esordito con media di 75,6 anni (middle aged cMCI) e a pazienti cMCI sviluppato con media di 82,0 anni (old aged cMCI). Gli young aged cMCI presentavano un ipometabolismo marcato nelle regioni del lobo frontale laterale e mediale, del lobo temporale e del lobo parietale e dell'insula, del cingolo, dei gangli della base, del talamo e dell'ippocampo. Di converso, i pazienti middle e old aged cMCI presentavano un ipometabolismo più ristretto a livello del precuneo e delle regioni temporo-parietali [41]. In linea con i nostri risultati, Huff e colleghi [42] e Ortoft et al [43] hanno riscontrato un più marcato ipometabolismo negli old aged cMCI rispetto ai pazienti young aged MCI. Dai nostri dati non si evince una differenza significativa tra pazienti young aged cMCI e pazienti old aged cMCI nel tempo di conversione ad AD.

Confrontando il pattern metabolico di pazienti con MCI a singolo dominio e MCI a dominio multiplo, i pazienti con aMCI a dominio multiplo presentavano un ipometabolismo esteso anche alle regioni frontali, al lobo limbico sinistro e al lobo dell'insula destro rispetto ai pazienti con MCI a dominio singolo. Questo effetto non è imputabile alla differenza di età dei pazienti, in quanto come già specificato i due gruppi presentavano età di esordio omogenee.

Per quanto riguarda le modalità di presentazione, gli aMCI esorditi con concomitante disturbo del linguaggio presentavano un ipometabolismo più esteso a livello frontale (giri frontali medio e precentrale destro e medio e mediale sinistro) rispetto a pazienti senza alterazioni del linguaggio. Come prima riportato, i pazienti con MCI e disturbi del

linguaggio progredivano tutti verso AD con un tempo di conversione significativamente inferiore rispetto a pazienti MCI senza disturbi del linguaggio.

Per quanto riguarda i sintomi neuropsichiatrici, sono stati valutati pattern di ipometabolismo glucidico in pazienti MCI positivi per i vari subitems dell’NPI. Mentre non era presente un ipometabolismo specifico per sintomi quali depressione, ansia, disturbi del sonno, deliri e allucinazioni, era presente uno specifico pattern metabolico nei pazienti con disinibizione, disturbi dell’appetito, irritabilità, agitazione ed aggressività. I pazienti aMCI con punteggi elevati all’NPI in questi subitems presentavano un ipometabolismo ridotto a livello frontale destro (giro frontale medio e mediale) e sinistro (giro frontale superiore) rispetto a pazienti con bassi livelli dei suddetti subitems all’NPI. Le aree di ipometabolismo erano le stesse anche in pazienti cMCI con tali disturbi neuropsichiatrici rispetto a pazienti cMCI senza tali disturbi neuropsichiatrici. Inoltre, i pazienti con tali caratteristiche cliniche e metaboliche presentavano un tempo di conversione significativamente più breve rispetto a quello dei pazienti cMCI senza tali caratteristiche. Pazienti con tali caratteristiche non erano però più a rischio di conversione rispetto a pazienti senza tali caratteristiche, a differenza di studi che hanno evidenziato che un ipometabolismo frontale era in grado di predire la conversione da MCI a AD [180]. Pertanto, un accurata anamnesi dei sintomi comportamentali o l’estensione dell’ipometabolismo a livello frontale può rappresentare per i pazienti converters un buon indice di predittività del tempo di conversione.

Anche il sintomo apatia è risultato associato ad un particolare pattern metabolico.

I circuiti coinvolti nello sviluppo di apatia sono il cingolo anteriore, il nucleo accumbens, il globus pallidus, la sostanza nigra, i nuclei mediani e il nucleo dorsale mediale del talamo, che mostrano una riduzione dell’attività neuronale in pazienti con apatia in assenza di AD [185].

Nei pazienti con Malattia di Alzheimer la presenza di apatia risulta correlata con un ipometabolismo a livello della regione del cingolo anteriore bilateralmente e della regione orbito-frontale mediale e del talamo mediale bilaterale [49]. Nei pazienti con MCI e apatia è stato dimostrato un ipometabolismo maggiore a livello del cingolo posteriore e nei nuclei medi e mediali del talamo rispetto ai pazienti MCI senza apatia [186]. Il pattern metabolico dell’apatia in MCI è correlato in parte con quello caratteristico di AD. Le alterazioni metaboliche più precoci in AD sono evidenti a livello della corteccia parieto-

temporale e nel cingolato posteriore, quest'ultimo con più marcato ipometabolismo. Inoltre, le riduzioni precoci di metabolismo a livello del cingolato posteriore sono ritenute essere un marker più specifico di AD rispetto all'ipometabolismo e all'atrofia ippocampale. Pertanto, nell'insieme, la riduzione metabolica specifica nel MCI riproduce strettamente il deficit metabolico core di AD [186].

In questo studio i pazienti con aMCI e apatia presentavano un ipometabolismo a livello del caudato, del giro fusiforme e del giro orbitale sinistro rispetto ai pazienti aMCI senza apatia; inoltre, caratterizzando i pazienti cMCI con apatia rispetto a pazienti senza apatia, i primi presentavano un ipometabolismo esteso anche ai lobi frontali. Dai nostri dati, come già riportato, l'apatia non costituiva un marcatore di progressione verso AD.

Analizzando i profili cognitivi dei pazienti e i pattern di ipometabolismo PET è stato riscontrato un ipometabolismo specifico in pazienti MCI con più severa compromissione cognitiva: un ipometabolismo significativo a livello del lobo frontale sinistro (giri medio e inferiore), del giro fusiforme e delle regioni parieto-temporali in pazienti aMCI con MMSE inferiore a 23 e in pazienti cMCI con MMSE inferiore a 22. Questi dati sono conformi a quelli riportati da Landau e colleghi [187] e da Habeck e colleghi [172].

Studi longitudinali di FDG-PET sono stati condotti a lungo per monitorare il declino cognitivo e determinare se questo è correlato a specifici pattern neuropsicologici e concomitanti cambiamenti nei punteggi dei test cognitivi. Landau et al nel 2009 hanno analizzato il metabolismo FDG-PET e i correlati all'ADAS-COG e al Functional Activities Questionnaire (FAQ) in pazienti AD e MCI misurando il "determinate Regions of interest" (ROI) dopo aver stabilito a priori il grado di predittività di ipometabolismo in queste ROI sul declino cognitivo misurato con ADAS-COG e FAQ; dai risultati è emersa una forte evidenza che un più marcato ipometabolismo al baseline prediceva il conseguente declino cognitivo, sia misurato con ADAS-COG che con FAQ. In linea con i dati di altri studi [182] [177], dai nostri risultati si evince che il MMSE rappresenta un fattore di predizione di conversione da MCI ad AD, in quanto i pazienti con punteggi più bassi presentavano un tempo di conversione minore rispetto ai pazienti con punteggi maggiori. Mediante analisi automatica e utilizzando un modello probabilistico, nel 2013 Arbizu e colleghi hanno valutato la utilità della PET con FDG come singolo tool per la predittività di conversione verso AD, evidenziando che un ipometabolismo del cingolato posteriore, se combinato in un modello multivariabile con il punteggio MMSE e i dati di ApoE, migliora notevolmente

la capacità di predizione verso AD rispetto alle singole variabili cliniche [148]. Il MMSE come predittore di conversione da solo non è stato confermato da altri studi, in cui non era evidente una differenza significativa tra cMCI e non cMCI, con una associazione statisticamente debole tra MMSE e tempo di conversione [49].

In letteratura, le alterazioni delle funzioni esecutive dei pazienti aMCI rilevate ai subitems corrispondenti dei test neuropsicologici mostrano un'associazione significativa con l'ipometabolismo nelle aree parietali e frontali, mentre il deficit mnesico correla con l'ipometabolismo nelle aree temporo-parietali, del precuneo e del cingolo posteriore.

In questo studio, i punteggi ottenuti al Test della figura di Rey (rievocazione immediata e differita) e al Trail Making Test A effettuati al momento della PET sono risultati significativamente associati alla conversione da aMCI ad AD, in linea con quanto riscontrato in altri studi [55] [57]. In particolare, il punteggio ottenuto al Test di copia della figura di Rey è risultato essere correlato con l'ipometabolismo e l'ipoperfusione cerebrali a livello del giro temporale medio, del giro frontale inferiore, del giro post-centrale, del giro del cingolo e del pulvinar nei pazienti aMCI [174], in linea con quanto osservato in questo studio. Infatti, i pazienti aMCI e i pazienti cMCI con test alterato hanno mostrato un ipometabolismo del giro post-centrale, del giro frontale pre-centrale e del giro temporale inferiore.

Secondo i dati rilevati dal presente studio, il pattern metabolico riscontrato alla PET con FDG permette di effettuare una distinzione sulla prognosi dei sottogruppi dei pazienti aMCI. E' stato osservato, infatti, che il gruppo di pazienti cMCI presenta una complessa alterazione del metabolismo cerebrale quando confrontato con il gruppo di ncMCI: sono identificabili sedi di ridotto metabolismo nei pazienti cMCI nelle aree temporo-parietali sinistre e nel lobo temporale destro. La presenza di questo pattern metabolico identifica la possibilità di predire la conversione ad AD nei pazienti aMCI metabolicamente più compromessi. Ciò è in accordo con i dati di letteratura, dove è stato affermato che il pattern di metabolismo glucidico cerebrale contribuisce significativamente alla predittività della prognosi nei pazienti con MCI [188] e che l'ipometabolismo temporo-parietale posteriore (destro secondo alcuni studi [189] [190], sinistro secondo altri [188]) rappresenta il fattore discriminante tra cMCI e ncMCI.

Per quanto riguarda il tempo di conversione, i dati di letteratura [48] indicano una differenza di metabolismo glucidico cerebrale rilevato con FDG-PET in base al tempo di

conversione: i pazienti cMCI che convertivano ad AD in 12 mesi mostravano un ipometabolismo nel precuneo, nei lobi temporali e parietali, nel lobo frontale mediale e laterale e nelle regioni del cingolo e dell'insula; invece, i pazienti cMCI che convertivano ad AD in 24 mesi avevano un ipometabolismo ristretto alla regione temporo-parietale destra e al precuneo bilateralmente. In linea con questi studi, i risultati dello studio hanno rilevato una differenza significativa di metabolismo nelle regioni temporo-parietali destre tra il gruppo di cMCI con conversione prima dei 22 mesi e il gruppo cMCI con conversione più tardiva. La stessa differenza di pattern metabolico è stata poi riscontrata tra il gruppo cMCI con conversione prima dei 18 mesi e il gruppo cMCI con conversione dopo i 18 mesi, ma in questo caso l'ipometabolismo è risultato più esteso.

Nel presente studio, per ottenere un indice quantitativo, è stato calcolato per ciascun paziente il PET-score. Il PET-score tiene conto della gravità dell'ipometabolismo cerebrale nelle aree temporo-parietali tipiche della Malattia di Alzheimer e anche dell'ipometabolismo fisiologico legato all'età. Permette di valutare il dislivello di metabolismo nelle aree specifiche per AD tra l'immagine PET del soggetto in esame e un archivio di immagini di soggetti sani di pari età. Il PET-score è stato utilizzato in studi [50] [191] su pazienti con MCI ed è stato confrontato con il punteggio all'ADAS-Cog: è risultato un valido indice di declino cognitivo e ha mostrato una relazione stretta e lineare con l'ADAS-Cog, rispetto a cui però ha un più alto potere di predittività di progressione di malattia; infatti, il PET-score fornisce in 1 anno lo stesso potere di predittività che l'ADAS-Cog fornisce in 2 anni [50].

In questo studio il valore del PET-score ha mostrato una correlazione positiva con la conversione da aMCI ad AD, dimostrandosi un valido marcatore di progressione di malattia. Inoltre, significativa è risultata l'associazione tra il valore del PET-score e il tempo di progressione: un PET-score maggiore correla con un più breve tempo di conversione. Pertanto, il PET-score risulta uno dei più obiettivi e validi marcatori di progressione da MCI ad AD.

La diagnosi di Mild Cognitive Impairment e la predittività di conversione a Malattia di Alzheimer assumono un ruolo fondamentale nell'impostazione dell'iter terapeutico del paziente perché permettono di ottimizzare il trattamento per lo specifico paziente e di usare i farmaci e la riabilitazione cognitiva in fase di prevenzione, migliorando la qualità di vita e

il tempo di vita attiva. Inoltre, consentono di fornire al paziente e alla famiglia informazioni più precise su prognosi e decorso della patologia.

L'approccio metabolico con FDG-PET è in grado quindi di aumentare l'affidabilità della diagnosi di demenza e della diagnosi differenziale tra le varie forme di demenza e fornisce informazioni nei pazienti MCI, anche numericamente quantificabili, sulla possibilità e il timing di conversione verso AD. Come sottolineato dalla letteratura, un approccio integrato tra sintomi clinici, neuropsicologici e neuropsichiatrici associati al dato FDG-PET è in grado di migliorare la predittività di conversione verso AD, migliorando l'accuratezza diagnostica e la tempistica di trattamento con farmaci "disease modifying". È auspicabile la creazione di uno score validato a livello internazionale di possibile conversione ad AD basato sulle singole sensibilità e specificità delle informazioni cliniche e metaboliche in possesso presso ciascun centro per i disturbi cognitivi.

Limiti dello studio

Nel presente studio non sono stati raccolti i dati MRI da coregistrare, perciò non è stato valutato il grado di atrofia ippocampale e lo spessore corticale dell'encefalo dei pazienti, nonostante tutti abbiano effettuato l'esame per escludere altre cause di demenza (soprattutto di tipo vascolare).

CONCLUSIONI

Il presente studio conferma il ruolo della PET con FDG nella diagnosi differenziale della malattia di Alzheimer dalle altre forme di demenza e sottolinea l'utilità di software per la processazione delle immagini nel discriminare casi clinici già nella fase iniziale di malattia con aspetti clinici di difficile interpretazione. Forme di possibili MCI amnesici convertiti durante il follow-up clinico di 4 anni verso altre forme di demenza diversa da AD presentavano alla PET basale un metabolismo non compatibile con uno AD-like.

Nei pazienti con MCI amnesico è stato possibile individuare pattern metabolici specifici di caratteristiche cliniche quali età di esordio, severità dei sintomi cognitivi, comportamentali e di linguaggio. Inoltre, con la PET con FDG e la processazione delle immagini mediante software quali PMOD e SPM è possibile individuare, anche con indici numerici, i pazienti che progrediranno verso AD e la velocità di conversione.

Un approccio combinato clinico e strumentale funzionale è auspicabile per individuare i pazienti a rischio di conversione e stabilire il timing di conversione, al fine di una diagnosi e di un trattamento terapeutico sempre più precoci. E' auspicabile la prosecuzione di studi di integrazione dei vari tipi di biomarkers accessibili nella pratica clinica, al fine di individuare uno score validato a livello scientifico che computi i vari biomarkers clinici e strumentali a seconda della propria sensibilità e specificità per stabilire la probabilità di conversione verso AD del singolo soggetto con MCI amnesico.

BIBLIOGRAFIA

1. R. Petersen, G.S.m., S. Waring, R. Invik, E. Tangalos, E. Kokmen, *Mild Cognitive Impairment: clinical characterization and outcome*. Archives of Neurology, 1999. **56**: p. 98-126.
2. Kral, V., *Senescent forgetfulness: benign and malignant*. Canadian Medical Association Journal, 1962: p. 652-671.
3. American, P.A., Manuale diagnostico dei disturbi mentali
1994.
4. Levy, R., *Aging-Associated Cognitive Decline*. International Psychogeriatrics, 1994. **6**: p. 572-588.
5. J. Graham, K.R., B. Beattie, *Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population*. Lancet, 1997. **349**: p. 69-87.
6. S.Artero, R.P., J. Touchon, K. Ritchie, *Revised criteria for Mild Cognitive Impairment: validation within longitudinal population study*. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2006. **22**: p. 449-470.
7. Petersen, R., *Mild Cognitive Impairment as a diagnostic entity*. Journal of Internal Medicine. **256**: p. 59-77.
8. T. Luck, M.L., S. Briel, S. G. Riedel-Heller, *Incidence of Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review*. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2010. **29**: p. 22-39.
9. G. Ravaglia, P.F., F. Montesi, A. Lucicesare, N. Pisacane, E. Rietti, E. Dalmonte, M. Bianchin, P. Mecocci, *Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population*. Journal of the American Geriatrics Society, 2008. **56**: p. 893-912.
10. J. J. Manly, M.X.T., N. Schupf, Y. Stern, J. P. G. Vonsattel, R. Mayeux, *Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community*. Annals of Neurology, 2008. **63**: p. 285-300.
11. A. Busse, J.B., S. G. Riedel-Heller, M. C. Angermeyer, *Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria – results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+)*. Journal of Psychiatry, 2003. **182**: p. 74-88.
12. S. Larrieu, L.L., J. M. Orgogozo, C. Fabrigoule, H. Amieva, N. Le Carret, P. Barberger-Gateau, J. F. Dartigues, *Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort*. Neurology, 2002. **59**: p. 1103-1121.
13. V Solfrizzi, F.P., A. M. Colacicco, A. D'Introno, C. Capurso, F. Torres, F. Grigoletto, S. Maggi, A. Del Parigi, E. M. Reiman, R. J. Caselli, E. Scafato, G. Farchi, A. Capurso, *Italian Longitudinal Study on Aging Working Group: Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia*. Neurology, 2004. **63**: p. 14-28.
14. S. Tervo, M.K., T. Hänninen, M. Vanhanen, M. Hallikainen, A. Mannermaa, H. Soininen, *Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects*. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2004. **17**: p. 189-197.
15. B. Caracciolo, K.P., R. Monastero, B. Winblad, L. Bäckman, L. Fratiglioni, *Occurrence of cognitive impairment and dementia in the community: a 9-year-long prospective study*. Neurology, 2008. **70**: p. 882-897.

16. J. Verghese, A.L., C. Derby, G. Kuslansky, M. Katz, C. Hall, H. Buschke, R. B. Lipton, *Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly*. *Neurology*, 2006. **66**: p. 890-899.
17. G. Tognoni, R.C., B. Nucciarone, F. Bianchi, G. Dell'Agnello, I. Ghicopulos, G. Siciliano, L. Murri, *From mild cognitive impairment to dementia: a prevalence study in the district of Tuscany, Italy*. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2005. **112**: p. 1093-1110.
18. M. Ganguli, H.D., C. Shen, S. De Kosky, *Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study*. *Neurology*, 2004. **63**: p. 98-120.
19. N. Scarmeas, S.M.A., J. J. Manly, Y. Stern, *Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2006. **77**: p. 572-589.
20. Stern, Y., *What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept*. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2002. **8**: p. 12-23.
21. O. L. Lopez, W.J.J., C. Dulberg, J. T. Becker, S. T. DeKosky, A. Fitzpatrick, J. Breitner, C. Lyketsos, B. Jones, C. Kawas, M. Carlson, L. H. Kuller, *Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study*. *Archives of Neurology*, 2003. **60**: p. 34-59.
22. L. Serra, R.P., C. Caltagirone *Mild Cognitive Impairment: la fase preclinica della demenza*. 2006. **1**: p. 93-109.
23. M. Kivipelto, E.H., T. Hanninen, M. Laasko, M. Hallikainen, K. Alhainen, H. Soininen, J. Tuomilehto, A. Nissinen, *Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment*. 2001. **56**: p. 634-659.
24. A. Ruitenberg, I.S., A. Ott et al., *Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 study*. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2001. **12**: p. 171-186.
25. R. Petersen, G.S., S. Waring, R. Ivnik, E. Kokmen, E. Tangelos, *Aging, memory and mild cognitive impairment*. *International Psychogeriatrics*, 1997. **9**: p. 267-284.
26. H. Menzel, R.K., G. Assmann, *Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease*. 1983. **3**: p. 468-484.
27. L. Farrer, L.C., J. Haines, B. Hyman, W. Kukull, R. Mayeux. R. Myers, M. Pericak-Vance, C. Risch, *Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease: a meta-analysis*. 1997. **278**: p. 701-726.
28. A. Hoffman, A.O., M. Breteler, M. Bots, A. Slotter, *Atherosclerosis, apolipoprotein E and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study*. *Journal of Internal Medicine*, 1997. **349**: p. 92-44.
29. K. C. Sasaki, S.H., F. Yamashita, T. Kinoshita, K. Nemoto, C. Ikejima, T. Asada, *Prevalence of four subtypes of mild cognitive impairment and APOE in a Japanese community*. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2010. **24**: p. 66-79.
30. D. Whitehair, A.S., J. Emond, R. Raman, P. Aisen, R. Petersen, A. Fleisher, *Influence of Apolipoprotein E on rates of cognitive and functional decline in mild cognitive impairment*. 2010. **6**: p. 22-31.
31. M. Tierney, J.S., W. S now, R. Fisher, A. Nores, G. Nadon, E. Dunn, *Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study*. *Neurology*, 1996. **46**: p. 78-90.
32. P. Alexopoulos, T.G., R. Pernecky, G. Domes, A. Kurz, *Progression to dementia in clinical subtypes of Mild Cognitive Impairment*. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2006: p. 1280-1305.

33. K. Ritchie, J.T., *Mild Cognitive Impairment: Conceptual basis and current nosological status*. The Lancet Neurology, 2000. **355**: p. 69-83.
34. A. Ward, S.T., D. Catherine, H. M. Arrighi, *Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature*. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2013. **3**: p. 105-121.
35. J. D. Fisk, H.R.M., K. Rockwood, *Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment*. Neurology, 2003. **61**: p. 934-949.
36. G. B. Frisoni, A.P., O. Wahlund, *The predementia diagnosis of Alzheimer's disease*. Alzheimer's Disease Associated Disorders 2004: p. 639-648.
37. L. Shaffer, R.P., C. Sheldon, K. R. Choudhury, D. Calhoun, E. Coleman, M. Doraiswamy, *Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR Imaging and PET biomarkers*. Radiology, 2013. **266**: p. 834-856.
38. Trabucchi, M., *Le demenze* 2005: p. 13-470.
39. D. Mungas, B.R.R., W. Ellis, W. Jagust, *The effects of age on rate of progression of Alzheimer's disease and dementia with associated cerebrovascular disease*. Archives of Neurology, 2001. **58**: p. 582-595.
40. D. Jacobs, M.S., K. Marder, *Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline*. Neurology, 1994. **44**: p. 856-872.
41. F. Huff, J.H.G., S. Corkin, T. J. Rosen, *Age at onset and rate of progression of Alzheimer's disease*. Journal of the American Geriatrics Society, 1987. **35**: p. 458-481.
42. E. Ortof, H.A.C., *Rate of progression of Alzheimer's disease*. Journal of the American Geriatrics Society, 1989. **37**: p. 503-517.
43. L. Bracco, R.G., F. Grigoletto, , *Factors affecting course and survival in Alzheimer's disease: a nine-year longitudinal study*. Archives of Neurology, 1994. **51**: p. 68-89.
44. M. Sakai, H.H., K. Kume, T. Sato, K. Hirao, H. Kanetaka, S. Abe, K. Kanaya, H. Sakurai, T. Iwamoto, *Rate of progression of Alzheimer's disease in younger versus older patients*. Geriatric Gerontology, 2013. **13**: p. 1104-1129.
45. M. Bruscoli, S.L., *Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies*. International Psychogeriatrics, 2004. **16**: p. 48-64.
46. I. H. Ramakers, P.J.V., P. Aalten, A. Kester, J. Jolles, F. R. Verhey, *Affective symptoms as predictors of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment: a 10-year follow-up study*. Psychological Medicine, 2010. **40**: p. 97-111.
47. D. A. Bennett, R.S.W., J. A. Schneider, D. A. Evans, L. A. Beckett, N. T. Aggarwal, L. Barnes, J. H. Fox, J. Bach, *Natural history of mild cognitive impairment in older persons*. Neurology, 2002. **59**: p. 106-119.
48. Dukart, J., et al., *Relationship between imaging biomarkers, age, progression and symptom severity in Alzheimer's disease*. Neuroimage Clin, 2013. **3**: p. 84-94.
49. M. Benoit, S.C., P. M. Koulibaly, J. Darcourt, P. H. Robert, *Brain perfusion correlates of the apathy inventory dimensions of Alzheimer's disease*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 2004. **19**: p. 1503-1528.
50. K. Herholz, S.W., C. Haense, G. Dunn, *Evaluation of a calibrated (18)F-FDG PET score as a biomarker for progression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment*. Journal Nuclear Medicine, 2011. **52**: p. 349-366.
51. C. Lyketsos, O.L., B. Jones, A. Fitzpatrick, J. Breither, S. DeKosky, *Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular healthy study*. JAMA, 2002. **288**: p. 660-679.

52. T. Hwang, D.M., F. Ortiz, L. Fairbanks, J. Cummings, *Mild cognitive impairment is associated with characteristics neuropsychiatric symptoms*. Alzheimer's Disease Associated Disorders, 2004. **18**: p. 34-46.
53. L. Rozzini, B.C., M. Conti, I. Delrio, B. Borroni M. Trabucchi, A. Padovani, *Neuropsychiatric symptoms in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment*. International Journal of Geriatric Psychiatry 2008. **25**: p. 902-927.
54. P. H. Robert, C.B., M. Volteau, C. Bertogliati-Fileau, M. Benoit, O. Guerin, M. Sarazin, S. Legrain, B. Dubois, *Importance of lack of interest in patients with mild cognitive impairment*. the American Journal of Geriatric Psychiatry, 2008. **16**: p. 490-529.
55. R. M. Chapman, M.M., J. W. McCrary, M. N. Grdner, A. Porsteinsson, *Predicting conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's disease using neuropsychological tests and multivariate methods*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 2001. **33**: p. 1122-1137.
56. C. Fabrigoule, I.R., A. Taberly, L. Letenneur, D. Commenges, J. M. Mazaux, *Cognitive process in preclinical phase of dementia*. Brain 1998. **121**: p. 561-679.
57. C. Yue, L.B., L. Suhuai, Z. Xiantong, F. Ming, L. Tao, Z. Wanlin, P. Mira, J. Tianzi, S. J. Jesse, *Identification of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using multivariate predictors*. PLOS ONE, 2011. **6**: p. 29-44.
58. H. Braak, E.B., *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathology, 1991. **82**: p. 720-735.
59. L. M. Shaw, H.V., M. Knapik-Czajka, C. M. Clark, P. S. Aisen, *Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects*. Annals of Neurology, 2009. **65**: p. 792-816.
60. O. Hansson, H.Z., P. Buchhave, E. Londos. K. Blennow, L. Minthon, *Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study*. Lancet, 2006. **5**: p. 89-124.
61. J. Young, M.M., M. J. Cardoso, A. Mendelson, D. Cash, S. Ourselin, *Accurate multimodal probabilistic prediction of conversion to Alzheimer's disease in patients with Mild Cognitive Impairment*. Neuroimage, 2013. **2**: p. 712-723.
62. B. C. Dickerson, D.A.W., *Biomarker-based prediction of progression in MCI: comparison of AD signature and hippocampal volume with spinal fluid amyloid-beta and tau*. Frontiers in Aging Neuroscience, 2013. **5**: p. 78-89.
63. P. Buchhave, L.M., H. Zetterberg, A. Wallin, K. Blennow, O. Hansson, *Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia*. Archives of General Psychiatry, 2012. **69**: p. 871-894.
64. X. Da, J.B.T., J. Zee, D. A. Wolk, S. X. Xie, Y. Ou, A. Shacklett, P. Parmpi, L. Shaw, J. Q. Trojanowsky, C. Davatzikos, *Integration and relative value of biomarkers for prediction of MCI to AD progression: spatial patterns of brain atrophy, cognitive scores, APOE genotype and CSF biomarkers*. Neuroimage, 2013. **4**(50-56).
65. K. Kantarci, S.D.W., M. S. Scott, *MRI and MRS predictors of mild cognitive impairment in a population-based sample*. Neurology, 2013. **8**: p. 390-408.
66. S. L. Risacher, A.J.S., J. D. West, , *Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort*. Current Alzheimer Research, 2009. **6**: p. 754-764.
67. J. L. Whitwell, H.J.W., S. D. Weigand, W. A. Rocca, D. S. Knopman, R. O. Roberts, *Comparison of imaging biomarkers in the Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative and the Mayo Clinic Study of Aging*. Archives of Neurology, 2012. **69**: p. 348-362.

68. M. E. Zimmerman, J.W.P., H. P. Hetherington, *Hippocampal neurochemistry, neuromorphometry and verbal memory in nondemented older adults*. *Neurology*, 2008. **70**: p. 58-69.
69. P. T. Trzepacz, P.Y., J. Sun, K. Schih, M. Case, M. M. Witte, H. Hochstetler, A. Hake, *Comparison of neuroimaging modalities for the prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease*. *Neurobiology of Aging*, 2014. **35**: p. 325-347.
70. Perani, D., et al., *A survey of FDG- and amyloid-PET imaging in dementia and GRADE analysis*. *Biomed Res Int*, 2014. **2014**: p. 185-239.
71. A. Forsberg, H.E., O. Almkvist, G. Blomquist, G. Hagman, A. Wall, A. Righeim, B. Langstrom, A. Nordberg, *PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment*. *Neurobiology of Aging*, 2008. **29**: p. 138-146.
72. V. L. Villemagne, K.E.P., G. Chetelat, K. A. Ellis, R. S. Mulligan, P. Bougeat, U. Achermann, G. Jones, C. Szoeki, O. Salvado, R. Martins, *Longitudinal assessment of beta-amyloid and cognition in aging and Alzheimer's disease*. *Annals of Neurology*, 2011. **69**: p. 67-77.
73. D. A. Wolk, J.C.P., J. A. Saxton, B.E. Snitz, J. A. James, O. L. Lopez, H. J. Aizenstein, A. D. Cohen, *Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes*. *Annals of Neurology*, 2009. **65**: p. 104-125.
74. C. R. Jack, H.J.W., P. Vemuri, S. D. Weigand, M. L. Senjem, G. Zeng, M. A. Bernstein, J.L. Gunter, *Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease*. *Brain* 2010. **133**: p. 72-86.
75. V. L. Villemagne, S.B., P. Bourgeat, B. Brown, K. A. Ellis, O. Salvado, C. Szoeki, S. L. Macaulay, R. Martins, P. Maruff, D. Ames, C. C. Rowe, C. L. Masters, *Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study*. *The Lancet Neurology*, 2013. **8**: p. 43-50.
76. Herholz, K., *Cerebral glucose metabolism in preclinical and prodromal Alzheimer's disease*. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2010. **10**: p. 89-102.
77. A. Rizk-Jackson, P.I., R. Petersen, P. Aisen, C. Jack, M. Weiner, *Early indications of future Cognitive Decline: stable versus declining controls*. *PLOS ONE*, 2013. **8**(9): p. 68-82.
78. C. Hinrichs, V.S., G. Xu, S. C. Johnson, *Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Predictive biomarkers for AD in a multi-modality framework: an analysis of MCI progression in the ADNI population* *Neuroimage*, 2011. **55**: p. 99-113.
79. A. M. Fjell, K.B.W., C. Fennema-Notestine, L. K. Hanger, D. Hollande, J. B. Brewer, A. M. Dale, *CSF biomarkers in prediction of cerebral and clinical change in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. *Journal of Neuroscience*, 2010. **30**: p. 37-54.
80. T. Kawachi, K.I., S. Sakamoto, M. Sasaki, T. Mori, F. Yamashita, H. Matsuda, E. Mori *Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2006. **33**: p. 23-37.
81. D. Zhang, Y.W., L. Zhou, H. Yuan, D. Shen, *Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment*. *Neuroimage*, 2011. **55**: p. 101-112.
82. R. Petersen, R.T., M. Grundman, D. Bennett, R. Doody, S. Ferris, D. Galasko, S. Jin, J. Kaye, A. Levey, L. Pfeiffer, *Vitamin E and Donepezil for the treatment of Mild Cognitive Impairment*. *The New England Journal of Medicine*, 2005. **352**: p. 49-66.
83. L. Clare, B.W., E. Moniz Crook, M. Orrel, A. Spector, *Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia*. *Cochrane Library*, 2004: p. 803-819.

84. L. Rozzini, D.C., B. Chilovi, S. Franzoni, M. Trabucchi, A. Padovani, *Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with Mild Cognitive Impairment treated with cholinesterase inhibitors*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 2007. **22**: p. 325-349.
85. M. Newhouse, H.K., P. Aisen, H. White, K. Wesnes, E. Coderre, A. Ptaff, H. Wilkins, D. Howard, E. Levin, *Nicotine treatment of Mild Cognitive Impairment: a 6 months double-blind pilot clinical trial*. 2012: p. 269-284.
86. Bohnen, N.I., et al., *Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature*. J Nucl Med, 2012. **53**(1): p. 59-71.
87. B. Reisberg, S.H.F., M. J. deLeon, T. Crook, *Global Deterioration Scale*. Psychopharmacology Bulletin, 1988. **24**: p. 69-88.
88. Jagust, W.J., *Functional Imaging in dementia: an overview*. The Journal of Clinical Psychiatry, 1994. **55**: p. 600-627.
89. Dubois, B., et al., *Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria*. The Lancet Neurology, 2014. **13**(6): p. 614-629.
90. Buschke, H., *Cued recall in amnesia*. Journal of Clinical Neuropsychology, 1984. **6**: p. 82-97.
91. E. Grober, H.B., *Genuine memory deficits in dementia*. Developmental Neuropsychology, 1987. **3**: p. 671-684.
92. E. Grober, R.L., C. Hall, H. Crystal, *Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia*. Neurology, 2000. **54**: p. 58-69.
93. F. Pasquier, L.G., F. Lebert, M. Van der Linden, *Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease*. Neurocase, 2001. **7**: p. 2011-2034.
94. M. Sarazin, C.B., J. De Rotrou, C. Fabrigoule, F. Pasquier, S. Legrain, B. Michel, M. Puel, M. Volteau, J. Touchon, M. Verny, B. Dubois, *Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD*. Neurology, 2007. **69**: p. 189-205.
95. M. Sarazin, V.C., E. Gerardin, O. Colliot, S. Kinkingnehun, L. C. de Souza, L. Hugonot-Diener, L. Garnerio, S. Lehericy, M. Chupin, B. Dubois, *The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study*. Journal of Alzheimer's Disease, 2010. **22**: p. 178-194.
96. J. M. Ringman, G.C., D. Elashoff, *Cerebrospinal fluid biomarkers and proximity to diagnosis in preclinical familial Alzheimer's disease*. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2012. **33**: p. 783-801.
97. J. M. Ringman, S.G.Y., D. Pratico *Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer's disease*. Neurology, 2008. **71**: p. 1280-1295.
98. H. Bian, J.C.V.S., S. Leight, *CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology*. Neurology, 2008. **70**: p. 99-121.
99. A. M. Fagan, C.M.R., C. Xiong, M. A. Mintun, J. C. Morris, D. M. Holtzman, *Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42)ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults*. Archives of Neurology, 2007. **64**: p. 668-688.
100. T. den Heijer, F.v.d.L., P. J. Koudstaal, , *A 10-year follow-up of hippocampal volume on MRI in early dementia and cognitive decline*. Brain 2010. **133**: p. 33-49.
101. G. E. Alexander, K.C., P. Pietrini, S. Rapoport, E. M. Reiman, *Longitudinal PET evaluation of cerebral metabolic decline in dementia: a potential outcome measure in Alzheimer's disease treatment studies*. The American Journal of Psychiatry, 2002. **159**: p. 556-573.
102. P. Bennett, M.D.L., *Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: Clinical and Economic Benefits*. Journal of the American Geriatrics Society, 2003. **51**: p. 243-268.
103. Morris, J.C., *Differential diagnosis of Alzheimer's disease*. Clinics in Geriatric Medicine, 1994: p. 549-566.

104. L. T. Bonner, E.R.P., *Pharmacologic treatments of dementia*. Medical Clinics of North America, 2002. **86**: p. 70-92.
105. D. Neary, J.S.S., L. Gustafson, *Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria*. Neurology, 1998. **51**: p. 1201-1219.
106. G. S. Alexopoulos, B.M., R. C. Young, *The course of geriatric depression with 'reversible dementia': a controlled study* American Journal of Psychiatry, 1993. **150**: p. 63-79.
107. P. Chaudhry, S.K., J. Heidler-Gary, A. E. Hillis, M. Newhart, J. T. Kleinman, C. Davis, D. Rigamonti, P. Wang, D. N. Irani, M. A. Williams, *Characteristics and reversibility of dementia in normal pressure hydrocephalus*. Behavioural Neurology, 2007. **18**: p. 326-349.
108. H. Braak, E.B., *Frequency of Stages of Alzheimer-Related Lesions in Different Age Categories*. Neurobiology of Aging, 1997. **18**: p. 26-39.
109. G. Benzi, A.M., *Are reactive oxygen species involved in Alzheimer's disease?* Neurobiol Aging, 1995. **16**: p. 801-828.
110. P. L. McGeer, J.R., J. Sibley, *Anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease*. Lancet, 1990. **335**: p. 298-328.
111. P. L. McGeer, E.G.M., *Inflammation, autotoxicity and Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2001. **22**: p. 693-731.
112. P. S. Aisen, K.A.S., M. Grundman, *Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer's disease progression: a randomized trial*. JAMA, 2003. **289**: p. 1090-2025.
113. L. J. Launer, *Non steroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease. What's next?* JAMA, 2003. **289**: p. 349-367.
114. Birge, S.J., *Is there a role of estrogen replacement therapy in the prevention and treatment of dementia?* Journal of the American Geriatrics Society, 1996. **44**: p. 58-70.
115. Selkoe, D.J., *Physiological production of the beta-amyloid protein and the mechanism of Alzheimer's disease*. Trends in Neurosciences, 1993. **16**: p. 128-145.
116. M. Goedert, M.G.S., S. W. Davies, *Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases*. Current Opinion in Neurobiology, 1998. **8**: p. 790-821.
117. D. Blacker, R.T., *The genetics of Alzheimer's disease*. Archives of Neurology, 1998. **55**: p. 49-62.
118. J. S. Goldman, B.L.M., J. Safar, *When sporadic disease is not sporadic; the potential for genetic etiology*. Archives of Neurology, 2004. **61**: p. 783-793.
119. A. M. Goate, C.M.C.-H., M. Mullan, *Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease*. Nature, 1991. **353**: p. 90-102.
120. P. St-George Hyslop, R.E.T., R. J. Polinsky, *The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21*. Science, 1987. **235**: p. 333-360.
121. Schellenberg, G.D., *Alzheimer's disease genes: presenilin 2 mutation number 9 and still counting*. Archives of Neurology, 2003. **60**: p. 465-480.
122. T. D. Bird, T.H.L., E. J. Nemes, *Familial Alzheimer's disease in American descendants of the Volga-German probable genetic founder effect*. Annals of Neurology, 1988. **23**: p. 12-25.
123. A. Tedde, B.N., M. Ciantelli, *Identification of new presenilin gene mutations in early-onset familial Alzheimer's disease*. Archives of Neurology, 2003. **60**: p. 239-247.
124. M. A. Pericak-Vance, J.L.B., P. C. Gaskell, *Linkage studies in familial Alzheimer's disease: evidence for chromosoma 19 linkage*. The American Journal of Human Genetics, 1991. **41**: p. 675-693.
125. S. Sorbi, B.N., P. Forleo, S. Piacentini, S. Latorraca, L. Amanducci, *Epistatic effect of APP17 mutation and apolipoprotein E genotype in familial Alzheimer's disease*. Annals of Neurology, 1993. **38**: p. 134-148.

126. Mayeux, R., *Dissecting the relative influences of genes and the environment in Alzheimer's disease*. *Annals of Neurology*, 2004. **55**: p. 612-630.
127. C. Piccinni, L.B., M. Falcini, G. Pracucci, L. Amanducci, *Natural history of Alzheimer's disease: prognostic value of plateaux*. *Journal of Neurological Sciences*, 1995. **131**: p. 77-90.
128. H. Engler, A.F., O. Almkvist, G. Blomquist, E. Larsson, I. Savitcheva, A. Wall, A. Ringheim, B. Långström, A. Nordberg, *Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease*. *Brain* 2006. **129**: p. 411-432.
129. N. C. Fox, R.I.S., W. R. Crum, M. N. Rossor, *Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD*. *Neurology*, 1999. **52**: p. 89-101.
130. M. F. Folstein, S.E.F., P. R. McHugh, *Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians*. *Journal of Psychiatric Research*, 1975. **12**: p. 1034-1051.
131. S. Bonaiuto, A.R., A. Lippi, *Impact of education and occupation on the prevalence of Alzheimer's disease and multi-infarct dementia in Appignano, Macerata Province, Italy*. *Neurology*, 1990. **40**: p. 287-308.
132. L. Fratiglioni, M.G., Y. Forsell, *Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an urban elderly population: relationship with age, sex and education*. *Neurology*, 1990. **41**: p. 67-87.
133. J. L. Coob, P.A.W., R. Au, R. B. D'Agostino, , *The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study*. *Neurology*, 1995. **45**: p. 651-674.
134. N. Scarmeas, E.Z., K. E. Anderson, , *Cognitive reserve-mediated modulation of PET activations during memory tasks in Alzheimer's disease*. *Archives of Neurology*, 2004. **60**: p. 679-698.
135. R. S. Wilson, C.F.M.d.L., L. Barnes, *Partecipation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer's disease*. *JAMA*, 2002. **287**: p. 398-429.
136. D. A. Snowdon, L.H.G., W. Markersbery, *Linguistic ability in early life and the neuropathology of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease: findings from the Nun study*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000. **903**: p. 89-105.
137. J. A. Mortimer, B.E., S. J. Jun, M. D. Finch, *Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease*. *Neurology*, 1992. **42**: p. 560-577.
138. H. C. Chui, S.A.L., E. Sobel, L. S. Schneider, *Extrapyramidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive decline in Alzheimer's disease*. *Archives of Neurology*, 1994. **51**: p. 674-689.
139. J. T. Becker, F.J.H., R. D. Nebes, A. Holland, F. Boller, *Neuropsychological function in Alzheimer's disease: pattern of impairment and rates of progression* *Archives of Neurology*, 1988. **45**: p. 85-99.
140. A. Burns, R.J., R. Levy, *Progression of cognitive impairment in Alzheimer's disease*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1991. **39**: p. 203-231.
141. U. M. Mann, E.M., M. Gearing, T. N. Chase, *Heterogeneity in Alzheimer's disease: progression rate segregated by distinct neuropsychological and cerebral metabolic profiles*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1992. **55**: p. 33-41.
142. R. E. Becker, J.A.C., S. J. Markwell, P. L. Moriearty, L. K. Unni, S. Vicari, *Double-blind, placebo-controlled study of metrifonate, an acetylcholinesterase inhibitor for Alzheimer disease*. *Alzheimer's Disease Associated Disorders*, 1996. **1**: p. 1207-1219.

143. J. C. Morris, P.A.C., J. Orazem, J. Mas, F. Bieber, B. B. Ruzicka, B. Gulanski, *Metrifonate benefits cognitive, behavioral and global function in patients with Alzheimer's disease*. *Neurology*, 1998. **50**: p. 831-851.
144. M. A. Raskind, E.R.P., T. Wessel, W.Yuan, *The Galantamine USA-1 Study Group*. *Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension*. *Neurology*, 2000. **54**: p. 259-270.
145. S. L. Rogers, M.R.F., R. S. Doody, R. Mohs, L. T. Friedhoff, *A 24 week, double-blind placebo-controlled trial of donepezil in patients with AD*. *Neurology*, 1998. **50**: p. 1045-1060.
146. B. Jarvis, D.P.F., *Memantine*. *Drugs Aging*, 2003. **20**: p. 58-66.
147. M. Sano, C.E., R. G. Thomas, *Controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol or both as treatment of Alzheimer's disease*. *New England Journal of Medicine*, 1997. **336**: p. 763-778.
148. E. D. Brenner, W.A.K., A. Stergachis, G. van Belle, J. D. Bowen, W. C. McCormick, L. Ten, E. B. Larson, *Postmenopausal Estrogen Replacement Therapy and the Risk of Alzheimer's Disease: A Population-based Case-Control Study*. *American Journal of Epidemiology*, 1994. **140**: p. 742-754.
149. D. Schenk, R.B., W. Dunn, G. Gordon, H. Grajeda, T. Guido, K. Hu, J. Huang, K. Johnson-Wood, K. Khan, D. Kholodenko, M. Lee, Z. Liao, I. Lieberburg, R. Motter, L. Mutter, F. Soriano, G. Shopp, N. Vasquez, C. Vandevent, S. Walker, M. Wogulis, T. Yednock, D. Games, P. Seubert, *Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse*. *Nature*, 1999. **400**: p. 769-781.
150. D. M. Wilcock, A.R., A. Rosenthal, S. Subbarao, M. J. Freeman, M. N. Gordon, D. Morgan, *Passive immunotherapy against A β in aged APP-transgenic mice reverses cognitive deficits and depletes parenchymal amyloid deposits in spite of increased vascular amyloid and microhemorrhage*. *Journal of Neuroinflammation*, 2004. **24**: p. 78-96.
151. S. Gilman, M.K., R. S. Black, L. Jenkins, S. G. Griffith, N. C. Fox, L. Eisner, L. Kirby, M. Boada Rovira, F. Forette, M. Orgogozo, *Clinical effects of A β immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial*. *Neurology*, 2005. **64**: p. 1205-1238.
152. Solomon, B., *Clinical immunologic approaches for the treatment of Alzheimer's disease*. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2007. **16**: p. 39-56.
153. J. O. Rinne, D.J.B., M. N. Rossor, N. C. Fox, R. Bullock, W. E. Klunk, C. A. Mathis, K. Blennow, *11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid- β load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study*. *The Lancet Neurology*, 2010. **9**: p. 78-99.
154. M. Reivich, D.K., E. Hoffman, A. Alavi, L. Sokoloff, *Measurement of local cerebral glucose metabolism in man with 18F-2-fluoro-2-deoxy-dglucose*. *Acta Neurologica Scandinavia*, 1977. **64**: p. 243-260.
155. Phelps, M.E., *Positron Emission Tomography provides molecular imaging of biological processes*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000. **97**: p. 498-519.
156. M. E. Phelps, E.J.H., N. A. Mullani, M. . Ter-Pagossian *Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography*. *Journal Nuclear Medicine*, 1975. **16**: p. 486-503.
157. Sokoloff, L., *Modeling metabolic processes in the brain in vivo*. *Annals of Neurology*, 1984. **15**: p. 17-28.
158. G. Tedeschi, S.C., C. Caltagirone, *Le neuroimmagini nelle demenze*. 2005: p. 470-563.
159. Sokoloff, L., *Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system*. *Journal of Neurochemistry*, 1977. **29**: p. 27-39.

160. Ishii, K., *PET Approaches for Diagnosis of Dementia*. AJNR Am J Neuroradiol, 2013: p. 87-101.
161. M. B. Patwardhan, D.C.M., D. B. Matchar, G. P. Samsa, O. T. Rutschmann, *Alzheimer's disease: operating characteristics of PET--a meta-analysis*. Radiology, 2004. **231**: p. 1111-1133.
162. N. Dobert, J.P., L. Frolich, N. Hamscho, C. Menzel, F. Grunwald, *Diagnostic value of FDG-PRT and HMPAO-SPECT in patients with mild dementia and mild cognitive impairment: metabolic index and perfusion index*. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2005. **20**: p. 49-66.
163. P. K. Panegyres, J.M.R., M. McCarthy, A. Campbell, J. S. Wu, *Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: a prospective, community-based study*. BCM Neurology, 2009. **9**: p. 587-599.
164. D. H. Silverman, G.W.S., C. Y. Chang, *Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome*. JAMA, 2001. **286**: p. 98-112.
165. Jagust, W., et al., *What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia?* Neurology, 2007. **69**(9): p. 871-7.
166. J. M. Hoffman, K.A.W.-B., M. Hanson, *FDG-PET imaging in patients with pathologically verified dementia*. Journal of Nuclear Medicine, 2000. **41**: p. 459-473.
167. K. Ishii, S.S., M. Sasaki, *Cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia*. Journal Nuclear Medicine, 1998. **39**: p. 260-279.
168. N. L. Foster, J.L.H., C. M. Clark, *FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease*. Brain 2007. **130**: p. 601-625.
169. S. Minoshima, N.L.F., A. A. Sima, K. A. Frey, R. L. Albin, D. E. Kuhl, *Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation*. Annals of Neurology, 2001. **50**: p. 456-481.
170. A. L. Boxer, K.P.R., B. L. Miller, N. Schuff, M. Weiner, M. L. Gorno-Tempini, *Cinguloparietal atrophy distinguishes Alzheimer's disease from semantic dementia*. Archives of Neurology, 2003. **60**: p. 652-667.
171. C. L. Grady, J.V.H., *Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 1988. **10**: p. 184-197.
172. Habeck, C., et al., *Relationship between baseline brain metabolism measured using [(1)(8)F]FDG PET and memory and executive function in prodromal and early Alzheimer's disease*. Brain Imaging Behav, 2012. **6**(4): p. 568-83.
173. J. V. Haxby, C.L.G., *Longitudinal study of cerebral metabolic asymmetries and associated neuropsychological patterns in early dementia of the Alzheimer type*. Archives of Neurology, 1990. **47**: p. 523-539.
174. H. J. Yoon, K.W.P., Y. J. Jeong, D. Y. Kang, *Correlation between neuropsychological tests and hypoperfusion in MCI patients: anatomical labeling using xjView and Talairach Daemon Software*. Annals of Nuclear Medicine, 2012. **26**: p. 70-88.
175. K. Herholz, E.S., D. Perani, *Discrimination between Alzheimer's dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET*. Neuroimage, 2002. **17**: p. 590-611.
176. T. Yamane, Y.I., T. Nishio, K. Ishii, T. Kato, K. Ito, D. H. S. Silverman, M. Senda, *Visual-statistical interpretation of (18)F-FDG-PET images for characteristic Alzheimer patterns in a multicenter study: inter-rater concordance and relationship to automated quantitative evaluation*. American Journal of Neuroradiology, 2014. **35**: p. 56-70.

177. S. M. Landau, D.H., C. M. Madison, E. M. Reiman, N. L. Foster, M. D. Aisen, R. C. Petersen, *Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment*. *Neurology*, 2010. **75**: p. 479-493.
178. F. Hyder, A.B.P., A. Gjedde, D. L. Rothman, K. L. Behar, R. G. Shulman, *Neuronal-glia glucose oxidation and glutamatergic-GABAergic function*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2006. **26**: p. 1994-2003.
179. Schroeter, M.L., et al., *Dissociating behavioral disorders in early dementia-An FDG-PET study*. *Psychiatry Res*, 2011. **194**(3): p. 235-44.
180. L. G. Apostolova, L.J.D., E. L. Duffy, J. Brook, D. Elashoff, C. H. Tseng, L. Fairbanks, J. L. Cummings, *Risk factors for behavioral abnormalities in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease*. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2014. **37**: p. 754-769.
181. Y. E. Geda, G.E.S., D. S. Knopman, B. F. Boeve, E. G. Tangalos, R. J. Ivnik, D. A. Mrazek, S. D. Edland, R. C. Petersen, *De novo genesis of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment*. *International Psychogeriatrics*, 2004. **16**: p. 10-19.
182. H. Choo, R.N., M. Scholl, A. Wall, O. Almkvist, A. Nordberg, *Combination of 18F-FDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers as a better predictor of the progression to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients*. *Journal of Alzheimer's disease*, 2013. **33**: p. 873-885.
183. R. Tokuchi, N.H., T. Kurata, K. Sato, S. Kono, T. Yamashita, K. Deguchi, K. Abe, *Clinical and demographic predictors of mild cognitive impairment for converting to Alzheimer's disease and reverting to normal cognition*. *Journal of Neurological Sciences*, 2014.
184. M. Nasset, H.K., D. Ulstein, *Brief Tests such as the Clock Drawing Test or Cognistat Can Be Useful Predictors of Conversion from MCI to Dementia in the Clinical Assessment of Outpatients*. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2014. **11**: p. 263-270.
185. G. A. Marshall, L.M., D. Harwood, M. Mandelkern, J. L. Cummings, D. L. Sultzer, *Positron Emission Tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease*. *Archives of Neurology*, 2007. **64**: p. 54-70.
186. J. Delrieu, T.D., V. Camus, S. Sourdet, C. Boutoleau-Bretonniere, E. Mullin, B. Vellas, P. Payoux, T. Lebouvier, *Apathy as a feature of prodromal Alzheimer's disease: an FDG-PET ADNI study*. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2014: p. 355-367.
187. Shokouhi, S., et al., *Longitudinal progression of cognitive decline correlates with changes in the spatial pattern of brain 18F-FDG PET*. *J Nucl Med*, 2013. **54**(9): p. 1564-9.
188. E. Arnaiz, V.J., O. Almkvist, *Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment*. *Neuroreport*, 2001. **12**: p. 1203-1224.
189. G. Chételat, B.D., V. de la Sayette, F. Viader, F. Eustache, J.C. Baron, *Mild Cognitive Impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease?* *Neurology*, 2003. **60**: p. 983-998.
190. P. Celsis, A.A., D. Cardebat, *Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1997. **62**: p. 879-900.
191. X. Hua, S.L., J. Yanovsky, *Optimizing power to track brain degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with tensor-based morphometry: an ADNI study of 515 subjects*. *Neuroimage*, 2009. **48**: p. 47-51.