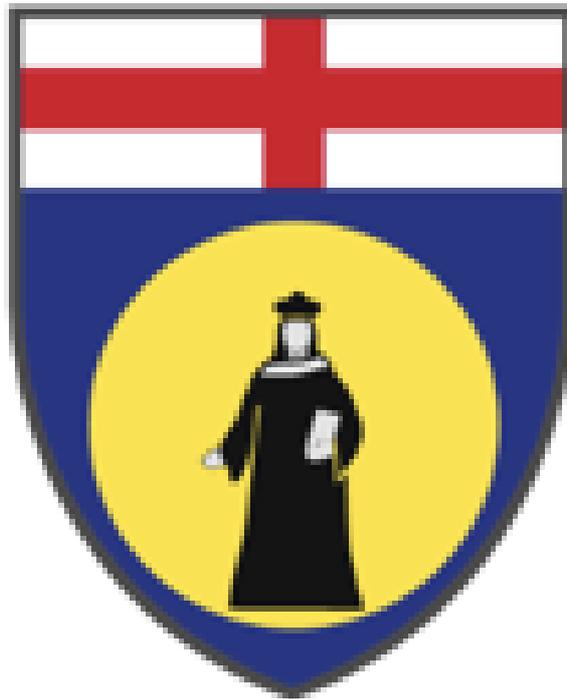


**UNIVERSITA' DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**



**Il ruolo del Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)  
nella diagnosi precoce della malattia di Alzheimer**

**Relatore:**  
Flavio Mariano Nobili

**Candidata:**  
Elisa Mereto

*Anno accademico 2019-2020*

<b>SOMMARIO</b>	
<b>1- INTRODUZIONE</b> .....	<b>1</b>
1.1 Malattia di Alzheimer.....	1
1.2 Epidemiologia.....	1
1.3 Eziologia e neuropatologia.....	1
1.4 Fenotipi clinici.....	7
1.5 Il 'Mild Cognitive Impairment' (MCI).....	8
1.6 Evoluzione delle modalità diagnostiche di AD.....	10
1.7 Evoluzione temporale delle varie fasi di AD.....	13
1.8 Introduzione del sistema 'A/T/N'.....	16
1.9 Test neuropsicologici come gatekeeper.....	20
<b>2- BACKGROUND E SCOPO DEL LAVORO</b> .....	<b>28</b>
2.1 Background.....	28
2.2 Scopo del lavoro.....	30
<b>3- MATERIALI E METODI</b> .....	<b>31</b>
3.1 Partecipanti.....	31
3.2 Il 'Free and cued selective reminding test' (FCSRT).....	34
<b>4- RISULTATI</b> .....	<b>37</b>
<b>5- DISCUSSIONE</b> .....	<b>40</b>
<b>6- CONCLUSIONI</b> .....	<b>44</b>
<b>7- BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>45</b>

## **1- INTRODUZIONE**

### **1.1 Malattia di Alzheimer**

La malattia di Alzheimer (AD) è una patologia neurodegenerativa progressiva primaria che solitamente esordisce con una insidiosa perdita di memoria episodica (di tipo ippocampale), che evolve in deficit cognitivi in multipli domini ed in una difficoltà a svolgere gli atti quotidiani della vita, il tutto spesso associato a disturbi dell'umore e del comportamento (Robbins & Cotrans, 2010).

### **1.2 Epidemiologia**

È la forma di demenza primaria più frequente (54%) e prevalente in Italia (Reitz et al., 2011) ed è la quarta causa di morte per età nella popolazione al di sopra dei 65 anni.

Il rapporto Femmine:Maschi (F:M) cresce dallo 0,7%:0,6% in soggetti di 65-69 anni al 23,6%:17,6% in quelli di età superiore a 90 anni ed è indipendente dalla maggior longevità delle donne (Fazio & Loeb, 2019).

### **1.3 Eziologia e neuropatologia**

L'AD si distingue in una forma sporadica (95%), ad esordio tardivo, in soggetti di età maggiore di 65 anni ed in una minoranza di forme familiari autosomiche dominanti ad esordio precoce (2-10%).

Le mutazioni genetiche causali di patologia riguardano la proteina precursore di amiloide (APP) nel cromosoma 21, la presenilina2 (PSEN2) nel cromosoma 1 e la presenilina1 (PSEN1) nel cromosoma 14; quest'ultima, in particolare, è responsabile nel 75% delle forme familiari giovanili (Fazio & Loeb, 2019).

Si sono inoltre identificati polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) correlati a forme di AD sporadiche e familiari quali fattori di suscettibilità di malattia. Infatti, il gene dell'Apolipoproteina E

(ApoE), ubicato sul cromosoma 19, che codifica per una apolipoproteina di trasporto per il colesterolo, presenta 3 varianti alleliche: e2, e3, e4. L'allele ApoE e4, nella forma eterozigote, è in grado di aumentare di tre volte il rischio di sviluppare la patologia, mentre la aumenta di dodici volte quando espresso nella forma omozigote rispetto ai soggetti non ApoE e4 (wild type) (Xu et al., 2015).

Per ciò che concerne la tipologia di AD più frequente, la forma sporadica, il fattore di rischio principale è l'età: infatti, la prevalenza (1,67:100) nella popolazione globale cresce passando dall'1-2% a 65 anni fino ad arrivare al 30% circa a 85 anni (Fazio & Loeb, 2019).

Un'interessante correlazione è stata evidenziata tra il grado di istruzione e la AD: si è dimostrato infatti che si ha un ritardo nella manifestazione dei sintomi nei soggetti che si sono esercitati in esposizioni verbali e scritte complesse in età giovanile (Fazio & Loeb, 2019).

Anche i fattori di rischio vascolare sembrano avere un ruolo eziologico predominante poiché il 95% dei pazienti affetti mostra evidenze anche di danno vascolare (Wilkinson et al., 2017).

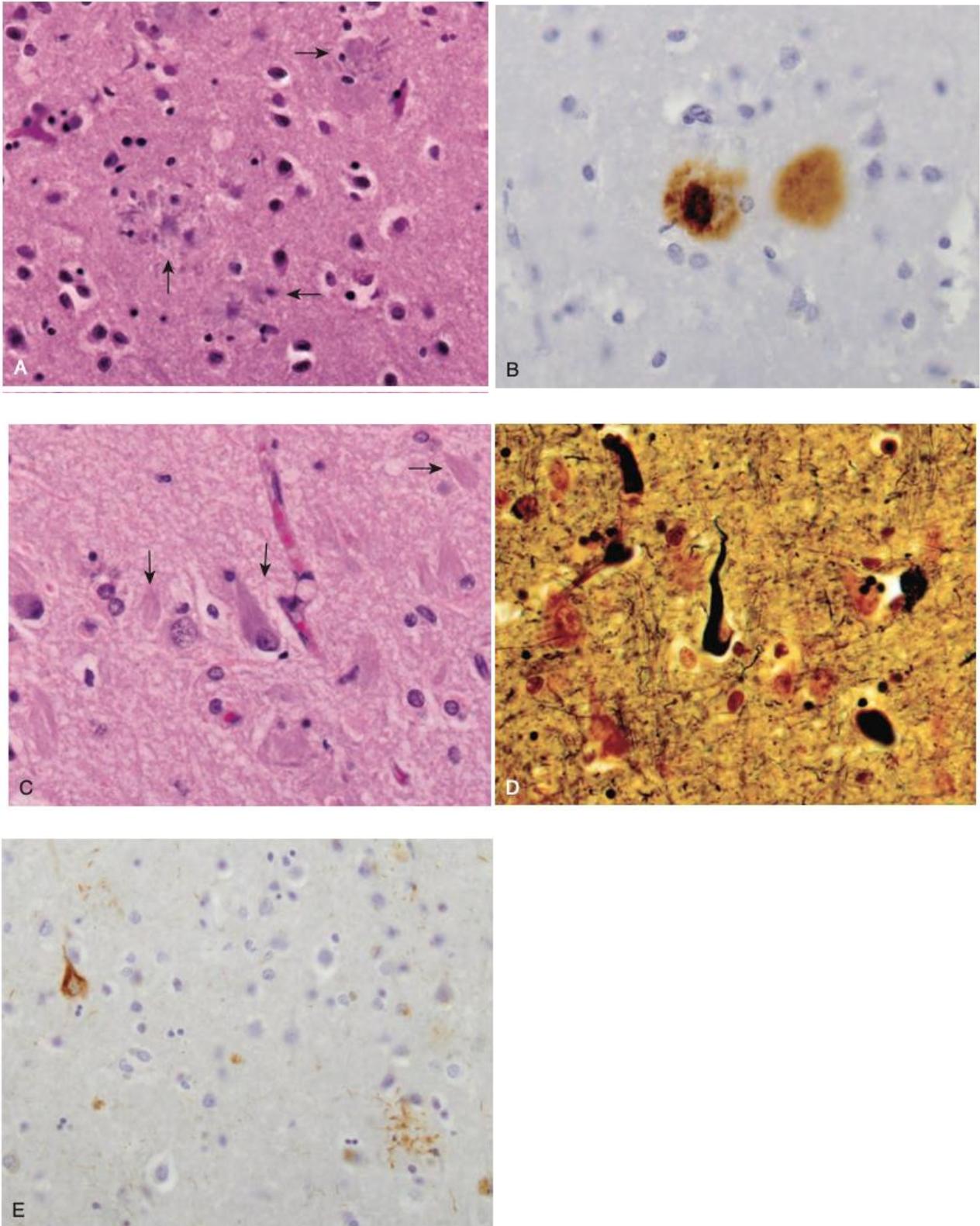
Il neuropatologo psichiatra tedesco Alois Alzheimer nel 1906 descrisse il primo caso clinico di AD, caratterizzato da delirio paranoide, in un soggetto giovane con una corrispondenza anatomopatologica di depositi fibrillari argirofili intraneuronali (tangles) e di una presenza disseminata di placche argirofile extracellulari in tutta la corteccia (placche senili o neuritiche) (Toodayan 2016).

La neuropatologia e l'eziologia di malattia trovano ancora oggi riscontro nel medesimo quadro istopatologico.

- La proteina beta amiloide (Ab) è fisiologicamente prodotta dalle cellule nervose attraverso le beta e gamma secretasi, enzimi proteolitici, ma nel momento in cui viene a mancare la sua "clearance", il suo accumulo risulta patologico. In particolare, è stata dimostrata la neurotossicità del suo frammento Ab1-42 che interferirebbe con le funzioni sinaptiche (Hardy & Selkoe, 2002).
- La proteina tau, in equilibrio dinamico tra la forma fosforilata e quella defosforilata, ha il ruolo di stabilizzare i microtubuli citoscheletrici somato-dendritici ed assonali. La prima

forma promuove il disassemblaggio, la seconda l'assemblaggio. Nella AD, la proteina tau è eccessivamente iperfosforilata e precipita costituendo agglomerati di fibrille elicoidali insolubili (paired helical filaments, PHF) formando gli inclusi neurofibrillari ('tangles').

Il conseguente danno neurocellulare progressivo ed irreversibile, dovuto a questi due meccanismi, è, a tutt'oggi, il meccanismo eziologico più accreditato della malattia (Fazio & Loeb, 2019). Inoltre, tale alterazione neuropatologica, tipicamente affiancata da una perdita sinaptica, e quindi neuronale, è associata a depositi di amiloide anche extracellulari e vascolari (Cummings et al., 2004) (Figura,1) (Robbins & Cotrans, 2010).

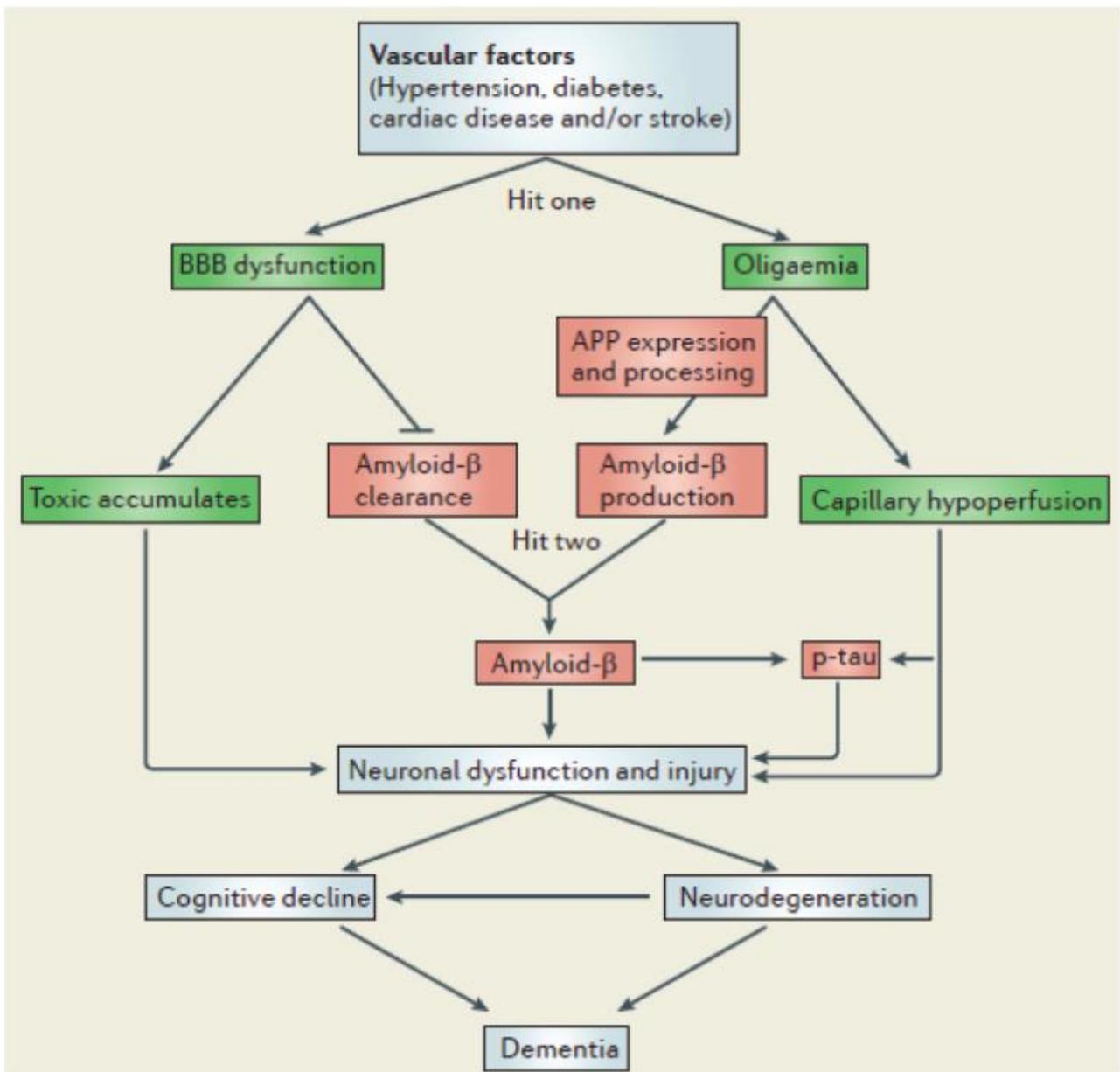


**Figura 1. Neuropatologia della malattia di Alzheimer**

LEGENDA A. Sono visibili le placche con neuriti distrofiche intorno ai nuclei amiloidei (*frecche*). B. Il nucleo della placca e il neuropil circostante sono immunoreattivi per la proteina beta amiloide. C. Un groviglio neurofibrillare si trova all'interno di un neurone, e sono presenti anche numerosi depositi extracellulari (*frecche*). D. Colorazione argentea che mostra un groviglio neurofibrillare all'interno del citoplasma neuronale. E. Il groviglio (*in alto a sinistra*) e i neuriti intorno a una placca (*in basso a destra*) contengono la proteina tau, come è dimostrabile mediante immunistochimica.

Secondo i sostenitori dell'ipotesi vascolare della malattia, invece, la spiegazione eziopatologica di AD sarebbe la teoria a "doppio colpo" in cui si verificherebbe dapprima il danno cerebrovascolare come causa sufficiente per promuovere un danno neurologico precoce e solo successivamente l'accumulo di Ab, sia per una ridotta clearance della proteina stessa che una per diretta stimolazione della APP.

La riduzione del flusso ematico (oligoemia) e la rottura della barriera ematoencefalica costituita dai periciti, promuoverebbero l'accumulo di molecole vasculo- e neuro-tossiche sieriche e la formazione di radicali dell'ossigeno (ROS) catalizzati dal ferro rilasciato dai globuli rossi andati incontro a stravasamento ed emolisi. L'albumina rilasciata nel parenchima cerebrale, inoltre, determinerebbe la formazione di edema vasogenico contribuendo allo stato di ipossia e di ipoperfusione. La Ab accumulata insieme all'ipoperfusione indurrebbe l'iperfosforilazione della proteina tau, responsabile dei grovigli fibrillari (Nelson et al., 2016) (Figura, 2).



**Figura 2. Schema della teoria a 'doppio colpo'**

Glossario: BBB = barriera emato-encefalica; APP = proteina precursore dell'amiloide.

Altri fattori predisponenti, coinvolti in minor misura, sono il diabete mellito, l'iperomocisteinemia, l'ipertensione arteriosa, i bassi livelli di acido folico, lo scarso introito di frutta e di verdura, di vino rosso, la scarsa attività fisica, la depressione, la solitudine, il fumo ed il trauma cranico commotivo (Wilkinson et al., 2017).

#### 1.4 Fenotipi clinici

L'AD può essere suddivisa in AD *tipico* e *atipico*.

Il fenotipo clinico più comune, il *tipico*, si manifesta con un significativo e progressivo deficit della memoria episodica seguito o accompagnato da un interessamento degli altri domini cognitivi (disfunzioni esecutive, del linguaggio, della prassia e dei processi associativi visivi, ovvero funzioni *gnosiche*), dal deterioramento delle abilità di vita quotidiana e da alterazioni comportamentali.

Il fenotipo *atipico* include sindromi non-amnesiche focali corticali ad esordio più spesso precoce, che si associano solo successivamente ai deficit della memoria.

L'AD atipico si distingue ulteriormente in: variante posteriore, afasia primaria progressiva, variante frontale e sindrome cortico-basale.

Rimane particolarmente complesso valutare l'incidenza reale della patologia di AD atipico poiché essa varia dal 5% nei soggetti di età superiore ai 65 anni con esordio tardivo della patologia (late-onset), al 30% in quelli di età inferiore ai 65 anni ad esordio precoce (early-onset) (Warren et al., 2012).

Queste etichette diagnostiche, però, possono essere utilizzate solo se vi è il supporto di biomarcatori fisiopatologici, accompagnati da alterazioni topografiche al neuroimaging indicative di degenerazione specifica per ogni sindrome oppure, nell'eventualità in cui il soggetto possieda una comprovata mutazione autosomica dominante (prevalenza inferiore allo 0.5%) (Harvey et al., 2003), la cui prova genetica è condizione sufficiente per la diagnosi AD (Dubois et al., 2010).

- VARIANTE POSTERIORE: atrofia corticale posteriore classificabile a sua volta in due sottotipi (Crutch et al., 2017)
- variante *occipito-temporale* con compromissione predominante nelle abilità visuo-percettive, linguistiche e prassiche;

- variante *biparietale* con prevalente disfunzione visuo-spaziale.
- AFASIA PRIMARIA PROGRESSIVA: deficit progressivo e selettivo del linguaggio più frequentemente rappresentato dalla variante della afasia progressiva logopenica (LPA) in cui si evidenzia un'anomia iniziale (durante il "word-finding") che evolve successivamente in afasia. Sono inoltre caratteristici la presenza di errori fonologici e di disturbi della ripetizione e della comprensione di frasi lunghe (Whitwell et al., 2015).

In letteratura si ricordano altre due varianti: l'afasia progressiva non fluente (PNFA) e la demenza semantica (SD) ma l'eziologia di queste forme è tipicamente dovuta, rispettivamente, a taupatie o all'accumulo della proteina TDP-43 (Gorno-Tempini et al., 2011).

- VARIANTE FRONTALE: progressiva apatia, disinibizione del comportamento, azioni stereotipate o evidenti disfunzioni delle capacità esecutive ai test neuropsicologici; tale fenotipo è particolarmente complesso da distinguere dalla variante comportamentale della demenza frontotemporale (bv-FTD) (Warren et al., 2012).
- VARIANTE CORTICO-BASALE: sindrome complessa caratterizzata dalla comparsa fortemente asimmetrica di una varia combinazione di sintomi motori, quali rigidità, bradicinesia, tremore, in associazione con difetti neocorticali quali aprassia, sindrome dell'arto alieno, afasia (quando viene compromesso l'emisfero dominante) e deterioramento cognitivo (Sakae et al., 2019). Sono spesso presenti instabilità posturale e alterazioni dell'andatura.

Si ricorda inoltre che i soggetti affetti dalla sindrome di Down possono incorrere in una demenza caratterizzata da precoci alterazioni del comportamento e da disfunzioni esecutive. Considerato che il gene APP è ubicato sul cromosoma 21, triplicato nel genoma di questi individui, la neuropatologia sottostante corrisponderebbe a quella di AD.

Infine, sono da considerare le forme di AD mista in cui il paziente, oltre a presentare tutte le caratteristiche diagnostiche per AD, esprime evidenze di altri disordini esistenti in comorbidità. Queste condizioni coesistenti possono sovrapporsi come fenotipo clinico e si ritrovano nella

grande maggioranza della popolazione più anziana (Dubois et al., 2014). Possono includere un danno vascolare cronico sottocorticale così come la co-presenza di alfa-sinucleina e di TDP-43.

### **1.5 Il 'Mild Cognitive Impairment' (MCI)**

La precoce identificazione clinica di soggetti affetti da AD è di prioritario interesse sanitario in prospettiva di nuovi e futuri trattamenti e di notevole importanza in merito alla prevenzione (Grober et al., 2000).

In età senile si può presentare una riduzione delle funzionalità cognitive maturata progressivamente nel tempo. Tale alterazione, oggettivabile tramite test specifici, non evidenzia però deficit paragonabili a quelli riscontrabili in un soggetto affetto da patologia neurodegenerativa dove il danno risulta ben più severo. Durante la valutazione neuropsicologica quindi, si può riscontrare, in un soggetto anziano, una prestazione più debole ad alcuni test rispetto ai giovani sani; questo corrisponde all'invecchiamento fisiologico di una persona, soprattutto per quanto concerne i test di funzionalità esecutiva (Portet et al., 2006).

Il Mild Cognitive Impairment (MCI) è una condizione eterogenea caratterizzata da lieve declino cognitivo associato ad eziologia variabile. In mancanza di specificità del profilo mnesico e senza alcun riferimento a specifici target biologici, il MCI rimane una classificazione puramente sindromica che non deve essere utilizzata come diagnosi di AD prodromico. Il MCI infatti, rispecchia una conseguenza clinica di una o più malattie (Portet et al., 2006) includendo diverse condizioni patologiche di tipo degenerativo, vascolare, metabolico, post-traumatico o psichiatrico.

La prevalenza aumenta con l'età e corrisponde al 6,7% nella popolazione tra i 60 e i 64 anni, al 8,4% tra i 65 e 69, al 10,1% tra i 70 e 74, al 14,8% tra i 75 e 79 e al 25,2% tra gli 80 e 84 (Petersen et al., 2018).

Già nel 1997 Petersen definì i criteri d'inclusione per MCI: problemi soggettivi della memoria oggettivabili con test neuropsicologici specifici, assenza di ripercussioni sulla vita quotidiana, funzionalità cognitiva globale preservata e assenza di demenza.

Tale quadro clinico assume formalmente il ruolo intermedio tra soggetto sano (invecchiamento fisiologico) e soggetto affetto da demenza, circoscrivendo un gruppo di individui nella popolazione generale ad alto rischio di conversione verso demenza (Petersen et al., 1997). Altre disfunzioni cognitive, oltre a quelle della memoria, sono state aggiunte secondariamente come ulteriore criterio classificativo e sono: disturbi del linguaggio, delle abilità visuo-spaziali, del comportamento e della personalità, del ragionamento e dello sviluppo di azioni complesse (Petersen et al., 1999).

MCI si distingue (Petersen et al., 2004) in:

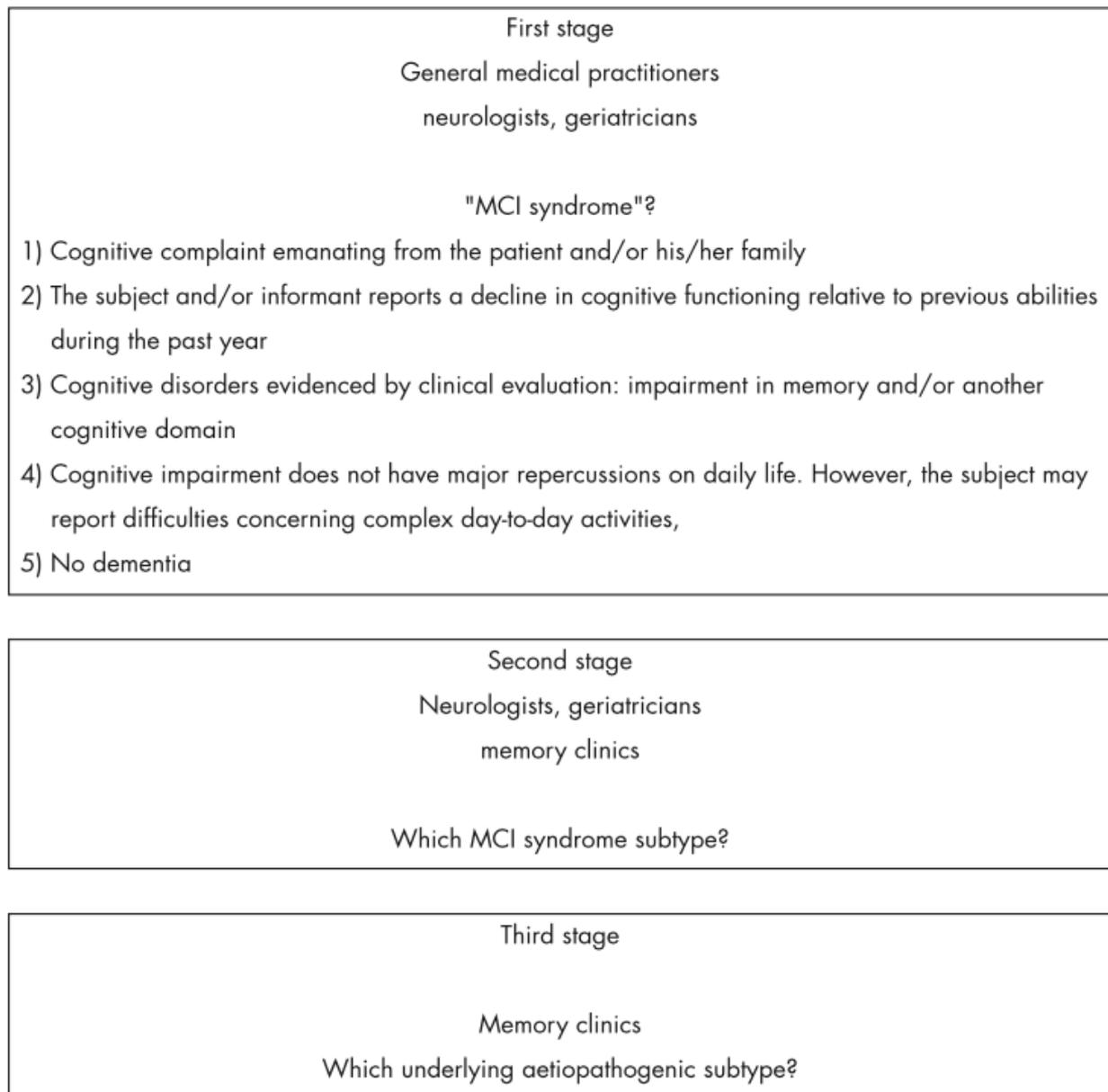
- **MCI amnesico a singolo dominio**, che frequentemente corrisponde ad AD prodromico, e che presenta il 10-15% come tasso annuo di conversione verso AD demenza (Petersen et al., 2001);
- **MCI amnesico a multiplo dominio**, con rischio massimo di conversione verso AD demenza;
- **MCI non amnesico a singolo dominio** ovvero associato a difetto isolato di un dominio cognitivo diverso dalla memoria che più facilmente converte verso tipi di demenza diversi da AD, in particolare demenza fronto-temporale (FTD) e demenza con corpi di Lewy (DLB);
- **MCI non amnesico a multiplo dominio** che può più facilmente evolvere verso AD atipico, demenza vascolare (VaD), FTD o DLB (Petersen et al., 2008).

La diagnosi di MCI si effettua attraverso una specifica valutazione neuropsicologica che può solamente orientare verso l'eziologia che verrà consolidata successivamente con l'impiego di biomarkers (Burns et al., 2002; Boccardi et al., 2020).

Il disturbo cognitivo riferito dal paziente o dal suo "caregiver" viene oggettivato tramite test specifici per domini cognitivi. I punteggi al di sotto di ~1,5 deviazione standard (DS) rispetto alla media, dopo opportuni aggiustamenti per età e anni d'istruzione, dovrebbero essere considerati patologici (Portet et al., 2006).

La progressione del MCI verso il peggioramento cognitivo è variabile: reversibile, stabile, a lento o rapido declino sintomatologico (Ganguli et al., 2004) e l'evoluzione in demenza conclamata

in media interessa il 20-50% dei soggetti a 3 anni (Johnson et al., 2009). (Figura, 3) (Portet et al., 2006)



**Figura 3. Le fasi cliniche dell'iter diagnostico dei pazienti affetti da 'Mild Cognitive Impairment' (da: Portet et al., 2006)**

Glossario: MCI = Mild Cognitive Impairment.

## 1.6 Evoluzione delle modalità diagnostiche della AD

La diagnosi di AD è sempre stata di tipo probabilistico (probabile AD); si basava, infatti, su caratteristiche puramente cliniche richiedendo una conferma diagnostica neuropatologica solo post-mortem (AD definito). Secondo tali criteri diagnostici, un soggetto era ritenuto “AD probabile” se manifestava una disabilità funzionale significativa tale da aver superato il cut-off di gravità di demenza clinica e se venivano escluse altre cause eziologiche (McKhann et al., 1984).

Contestualmente, neurobiologi e neuropatologi, in sede autoptica, continuavano ad impiegare sempre lo stesso termine, patologia di AD, ogniqualvolta riscontravano la specifica alterazione neuropatologica senza alcuna distinzione da caso a caso (cioè con o senza demenza in vita) determinando così una confusione e un abuso di termini impropri nel mondo scientifico.

Il classico paradigma diagnostico (valutazione clinica-conferma anatomopatologica post-mortem) ha subito sostanziali variazioni da quando recenti e specifici biomarcatori hanno consentito la diagnosi di probabile AD *in vivo* nei pazienti affetti sia da MCI che da demenza.

Infatti, nel 2007 l'International Working Group (IWG) ha definito, per la prima volta, la AD come una entità clinico-patologica duale, caratterizzata da uno specifico pattern cognitivo associato ad evidenze strutturali-biologiche di patologia in vivo (Dubois et al., 2007).

Il “core” clinico dell'AD tipico evidenzia un profilo di alterazione della memoria episodica con rievocazioni libere inferiore rispetto alla condizione fisiologica, che non si normalizza con la facilitazione semantica; le alterazioni biologiche si evidenziano con biomarcatori specifici che, secondo i criteri IWG-1 del 2007, erano indifferentemente:

- l'atrofia ippocampale alla risonanza magnetica (RM) strutturale;
- l'ipocaptazione temporo-parietale posteriore alla 18F-Fluorodeossiglucosio-Positron Emission Tomography (FDG-PET);
- l'ipercaptazione corticale diffusa alla PET con traccianti per amiloide;
- le concentrazioni rispettivamente ridotte di Ab1-42 e aumentate di proteina tau totale (T-tau) o di proteina tau fosforilata (P-tau) nel liquor cefalo-rachidiano (CSF).

Ma già a partire dal 2010 (Dubois et al., 2010) e ancor più nei successivi criteri IWG-2 del 2014 (Dubois et al., 2014), vengono meglio definiti tali biomarcatori che rivoluzioneranno

l'algoritmo diagnostico di AD. Questi si distinguono in biomarcatori patofisiologici e topografici, entrambi correlati significativamente alle lesioni neuropatologiche di malattia.

#### - BIOMARCATORI PATOFISIOLOGICI

I biomarcatori patofisiologici corrispondono ai due processi eziologici degenerativi che caratterizzano l'AD (amiloidosi associata alle placche neuritiche senili e tauopatia correlata ai depositi fibrillari) e comprendono:

- l'ipercaptazione corticale di traccianti per amiloide alla PET,
- le concentrazioni ridotte di Ab1-42 nel CSF,
- le concentrazioni aumentate di T-tau e di P-tau nel CSF (Dubois et al., 2010).

Si è confermato infatti come la PET possa permettere l'identificazione dell'estensione delle placche amiloidee corticali e sottocorticali; può quindi essere considerata un ottimo marcatore di deposito fibrillare di amiloide cerebrale ed un utile indicatore predittivo di progressione da MCI verso AD demenza (Clark et al., 2011; Resnick et al., 2010).

Ma tale indagine diagnostica presenta alcune questioni ad oggi irrisolte: infatti non è ancora chiarito il destino di un elevato numero di individui asintomatici ma positivi alla PET amiloide, oltre ad alcuni (anche se rari) soggetti negativi sebbene con malattia autosomica dominante o con evidenze di amiloide fibrillare post-mortem (Herholz et al., 2011).

La bassa concentrazione di Ab1-42 nel CSF ha confermato una sensibilità del 96.4% per la diagnosi di AD definendo tale marcatore l'indicatore d'eccellenza per amiloidosi (Buerger et al., 2006).

La T-tau si associa all'intensità della degenerazione neuronale diffusa mentre la P-tau all'alterazione fibrillare specifica (Blennow et al., 2019); le concentrazioni di quest'ultima, unitamente alla riduzione della Ab, sono un marker più accurato rispetto all'aumento della T-tau nella diagnosi differenziale tra AD e le altre patologie neurodegenerative confermate con autopsia (Koopman et al., 2009).

Si era stabilito inizialmente che la combinazione di una ridotta Ab1-42 e l'aumento di T-tau o P-tau nel CSF potesse aumentare l'accuratezza diagnostica per AD anche agli stadi più precoci di malattia con una sensibilità del 90-95% e una specificità del 90% (de Souza et al., 2011; Welge

et al., 2007; Ringman et al., 2008), mentre, usati singolarmente, questi biomarcatori risultavano comunque predittivi ma con una minor accuratezza diagnostica (OR 7.5;8.5) (Van Rossum et al., 2010).

A sostegno di tali affermazioni, si era dimostrato come, in una coorte di pazienti con conferma diagnostica genetica o autoptica post-mortem, gli individui con alto rapporto T-tau e Ab1-42 o P-tau e Ab1-42 progredissero più rapidamente verso una compromissione cognitiva sintomatica (Fagan et al., 2007) e di come il rapporto tra T-tau e Ab1-42 fosse il parametro migliore per differenziare AD dalla FTD, con una specificità del 96.6% (Bian et al., 2008).

Nel 2018, Jack et al. hanno invece superato tale fondamento diagnostico definendo sufficiente per la diagnosi di AD la contemporanea riduzione di Ab1-42 (o ipercaptazione corticale alla PET amiloide) e l'aumento di P-tau nel CSF (o ipercaptazione corticale alla PET tau) indipendentemente dai valori di T-tau. Viene quindi nuovamente ricalcata la miglior accuratezza diagnostica dell'associazione dei biomarcatori di Ab, capaci di evidenziare l'amiloidosi patologica cerebrale e di quelli di P-tau, coinvolti nella degenerazione fibrillare specifica per AD (Jack et al., 2018).

Il principale problema sull'utilizzo dei biomarcatori liquorali riguarda la standardizzazione delle metodiche di dosaggio e la ripetibilità dei dati.

Infatti, nei diversi laboratori, anche per le diverse tecniche adoperate, per lungo tempo sono mancati valori di riferimento univoci capaci di identificare concordemente un valore soglia di patologia (Perret-Liaudet A et al., 2012); i risultati quindi dovevano essere sempre considerati in un più ampio contesto clinico e soprattutto era difficile confrontare i dati tra laboratori diversi (Verwey et al., 2009).

Tuttavia, negli ultimi anni le Società Scientifiche Internazionali e le ditte che producono i reagenti hanno fatto passi avanti notevoli per la standardizzazione delle misure (Hedderich et al., 2020) abbattendo in maniera considerevole le disomogeneità sopra descritte.

#### - BIOMARCATORI TOPOGRAFICI

I biomarcatori topografici vengono impiegati per valutare la distribuzione regionale della patologia: l'atrofia del lobo medio-temporale viene indagata con la RM ed la riduzione dell'attività

metabolica nelle regioni temporo-parietali viene evidenziata mediante FDG-PET nell'AD tipico (Dubois et al., 2010).

Questi dati ricalcano le alterazioni strutturali cerebrali ampiamente descritte dalla stadiazione di Braak dei depositi neurofibrillari (Whitwell et al., 2008).

Si può quindi ammettere che i biomarcatori topografici siano correlati con la severità della patologia e che siano buoni predittori di conversione dei soggetti MCI verso AD demenza (Jack CR et al., 2002; Nordberg et al., 2010).

I biomarcatori topografici sono però meno specifici dei biomarcatori patofisiologici e per questa ragione i secondi hanno una finalità diagnostica a tutti gli stadi di patologia mentre i primi risultano più utili durante la progressione della patologia (Dubois et al., 2010).

## 1.7 Evoluzione temporale delle varie fasi della AD

L'ambiguità con la quale veniva classificato un soggetto come AD prodromico (pAD) o un soggetto con AD demenza (ADD) ha favorito l'unificazione dell'approccio diagnostico a prescindere dalla severità dei difetti cognitivi e funzionali offrendo un set di criteri applicabili a tutti gli stadi clinici nell'intero continuum di malattia. I criteri diagnostici del National Institute on Aging - Alzheimer's Association (NIA-AA) (Jack CR Jr et al., 2011) hanno permesso di stadiare l'intera patologia degenerativa (AD continuum) in varie fasi:

- **Stadio preclinico:** il paziente è clinicamente asintomatico con biomarcatori positivi (asintomatico a rischio di AD) o dispone di una forma monogenica di AD autosomica dominante o di altre mutazioni singolo-gene (presintomatico AD); i soggetti asintomatici a rischio di AD possono progredire verso la sintomatologia secondo tempistiche variabili dipendenti dalla suscettibilità individuale, fattori genetici (es. genotipo ApoE), fattori protettivi (es. dieta, fattori vascolari) e comorbidità (es. diabete, età avanzata, aumentata captazione corticale alla PET amiloide, riduzione del volume ippocampale).

Con l'introduzione di questo stadio, viene quindi, per la prima volta, proposto un ordine temporale in cui i depositi di amiloide Ab precedono le manifestazioni cliniche nel soggetto affetto (Jack et al., 2018).

- **Stadio prodromico (predemenza):** i soggetti di questo stadio sono etichettati come MCI e, una volta risultati positivi ai biomarcatori, ottengono uno “shift” diagnostico verso MCI dovuto ad AD, progredendo inevitabilmente verso la demenza di AD con una probabilità crescente nel tempo a causa del danno biologico neurodegenerativo irreversibile (Delacourte et al., 1999).

In questo stadio i biomarcatori specifici ricercati evidenziano positività per Ab (ridotta Ab1-42 nel CSF o ipercaptazione corticale con PET amioide) e/o per il danno neuronale (aumentato T-tau o P-tau in CSF, atrofia medio-temporale in RM, ipometabolismo con FDG-PET o ipoperfusione con SPECT); se entrambi i biomarcatori risultano positivi, vi è un’alta probabilità di eziologia di Alzheimer; invece, se solo uno dei due biomarcatori è patologico, la probabilità causativa risulta intermedia (Albert et al., 2011). (Tabella, 1)  
(Albert et al., 2011)

MCI criteria incorporating biomarkers

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	A $\beta$ (PET or CSF)	Neuronal injury (tau, FDG, sMRI)
MCI—core clinical criteria	Uninformative	Conflicting/indeterminant/untested	Conflicting/indeterminant/untested
MCI due to AD—intermediate likelihood	Intermediate	Positive Untested	Untested Positive
MCI due to AD—high likelihood	Highest	Positive	Positive
MCI—unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

**Tabella 1. Classificazione di 'Mild Cognitive Impairment' (MCI) in associazione al profilo dei biomarcatori (da Albert et al., 2011)**

Glossario: AD = malattia di Alzheimer; A = proteina beta amiloide; PET = tomografia ad emissione di positroni; CSF = liquido cefalo-rachidiano; FDG = fluorodeossiglucosio; sMRI = risonanza magnetica strutturale.

Quindi, il binomio clinica-biomarcatori nel MCI non è più semplicemente predittivo di patologia ma, già di per sé, diagnostico (Dubois et al., 2010; Teichmann et al., 2017), esattamente come nelle forme pre-cliniche in cui la malattia è presente anche se a paziente asintomatico (Jack et al., 2018).

- **Stadio demenza:** si manifesta con la copresenza di deficit della memoria episodica, non altrimenti specificato, e di almeno un altro dominio cognitivo (del linguaggio, delle abilità visuo-spaziali, del comportamento e della personalità, del ragionamento e dello sviluppo di azioni complesse). Tipicamente i sintomi interferiscono sulla funzionalità sociale e sulle attività strumentali della vita quotidiana e viene di norma confermato un peggioramento rispetto a performance o abilità precedenti. La diagnosi si effettua con anamnesi e valutazione clinica che devono sempre essere supportate da evidenze in vivo di patologia; tale stadio terminale si distingue in:
  - Probabile AD: caratterizzata da un esordio insidioso e da una storia clinica di deterioramento cognitivo progressivo con presentazione amnestica (disturbo nell'apprendimento o nella rievocazione) o non amnestica (disturbo nel linguaggio, visuo-spaziale o esecutivo);
  - Possibile AD: che si manifesta con un quadro atipico o misto di patologia (McKhann et al., 2011);

Bisogna ricordare però che il processo neurodegenerativo può rimanere asintomatico durante l'intera vita del soggetto (10-36%) e solo le indagini anatomopatologiche, genetiche e biologiche possono rilevare la presenza di alterazioni identificabili come "patologia di Alzheimer" (Bennett et al., 2006).

## **1.8 Introduzione del sistema 'A/T/N'**

Nel 2016 è stato proposto il sistema "A/T/N" come puro sistema descrittivo dove "A" sottende i biomarcatori di Ab (PET amiloide o Ab1-42 in CSF), "T" riguarda i biomarcatori della proteina tau (P-tau in CSF o PET tau) e "N" rappresenta i biomarcatori neurodegenerativi (T-tau in CSF, FDG-PET e RM); ogni lettera viene affiancata da un segno positivo o negativo (Jack et al., 2016). (Tabella, 2) (Jack et al., 2018).

## Biomarker profiles and categories

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

Tabella 2. *Profilo dei biomarcatori e relative categorie (da Jack et al., 2018).*  
 Glossario: AD = malattia di Alzheimer

Viene quindi sostituita la classica impostazione sindromica, fondamentale fino a quel momento per la diagnosi di AD, con criteri puramente biologici evidenziabili in vivo (Jack CR Jr et al., 2018).

Esistono quindi due sistemi categorici per la severità del disturbo cognitivo: il criterio tradizionale clinico-sindromico e quello numerico "A/T/N".

Una definizione biologica permette una maggiore identificazione del meccanismo eziologico che sottende la malattia sindromica manifesta; parallelamente, nel momento in cui non si possa ricorrere agli esami strumentali specifici, rimane di interesse basilare la valutazione clinica e neuropsicologica del soggetto (Jack CR Jr et al., 2018).

La stadiazione cognitiva si divide in soggetti asintomatici (CU cognitive unimpaired), MCI e dementi; quest'ultimi vengono ulteriormente suddivisi in lievi, moderati e gravi. Tali categorie non sottintendono di per sè una specifica alterazione biologica e, di conseguenza, servono ad enunciare lo stato clinico ma non si riferiscono in alcun modo ad una eziologia che invece deve essere ricercata e dimostrata.

Si è ipotizzato come "A" (amiloidosi) possa essere la prima evidenza neuropatologica di AD e come, anche se isolata, tale etichetta possa definire la presenza di patologia (Young et al., 2014; Xiong et al., 2016); in ogni caso, fino ad oggi, i criteri neuropatologici in vivo continuano a richiedere la copresenza di "A" e di "T" (ovvero depositi di Ab e PHF)(Hyman et al., 2012).

Il danno neurodegenerativo, ovvero "N", e i sintomi clinici sono utili invece per identificare la severità della patologia pur non essendo specifici per AD (Jack CR Jr et al., 2018).

In aggiunta, la perdita sinaptica, conseguente al difetto neuronale, è la caratteristica più strettamente correlata con l'insorgenza dei sintomi (Terry et al., 1991).

La combinazione delle alterazioni dei diversi strumenti a disposizione per "N", insieme alla positività di "A", promuovono un aumento del valore predittivo del deterioramento cognitivo (Knopman et al., 2013; Mormino et al., 2014). (Tabella, 3) (Jack et al., 2018).

		Cognitive stage		
		Cognitively Unimpaired	Mild Cognitive Impairment	Dementia
<b>Biomarker Profile</b>	<b>A<sup>-</sup> T<sup>-</sup> (N)<sup>-</sup></b>	normal AD biomarkers, cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	<b>A<sup>+</sup> T<sup>-</sup> (N)<sup>-</sup></b>	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	<b>A<sup>+</sup> T<sup>+</sup> (N)<sup>-</sup></b>	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI (Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
	<b>A<sup>+</sup> T<sup>+</sup> (N)<sup>+</sup></b>			
	<b>A<sup>+</sup> T<sup>-</sup> (N)<sup>+</sup></b>	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	<b>A<sup>-</sup> T<sup>+</sup> (N)<sup>-</sup></b>	non-Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	non-Alzheimer's pathologic change with MCI	non-Alzheimer's pathologic change with dementia
	<b>A<sup>-</sup> T<sup>-</sup> (N)<sup>+</sup></b>			
	<b>A<sup>-</sup> T<sup>+</sup> (N)<sup>+</sup></b>			

**Tabella 3. Stadiazione cognitiva combinata con il profilo dei biomarcatori (da Jack et al., 2018).**

Glossario: AD = malattia di Alzheimer; MCI = Mild Cognitive Impairment.

## 1.9 Test neuropsicologici come gatekeeper

Mentre dunque si sta andando verso una definizione biologica in vivo della AD che può presentarsi in soggetto cognitivamente normale (CU), con deficit cognitivo lieve (MCI), o con demenza, è chiaro che la valutazione neuropsicologica rimane essenziale proprio per definire questi tre 'macro'-stadi della malattia. Tuttavia, in un paziente affetto da demenza conclamata non viene raccomandata poiché è sufficiente un esame clinico delle funzioni cognitive per definire la diagnosi sindromica di demenza (Denes et al., 2013).

Diversamente, per identificare sia lo stadio di CU che di MCI, i test neuropsicologici sono di interesse prioritario essendo essi di facile gestione, economici e non invasivi (Chapman et al., 2010); la loro utilità è riscontrabile nel momento in cui anamnesi e valutazioni informali non risultino sufficienti.

Le patologie neurodegenerative che si presentano clinicamente con deficit mnesico sono piuttosto frequenti (Birrer et al., 2004; Bronnick et al., 2011; Hornberger et al., 2010) e la valutazione neuropsicologica è essenziale nella conferma della sintomatologia soggettiva, nella diagnosi differenziale e nell'evoluzione della patologia (Purves et al., 2012).

Per tutti questi motivi, i test sono considerati strumenti fondamentali per la diagnosi precoce di AD secondo quanto proposto dagli ultimi studi (Frisoni et al., 2017; Dubois et al., 2014). Per quanto concerne la AD, il dominio mnesico è il più importante e quello su cui si sono maggiormente concentrati gli sforzi per identificare i test neuropsicologici più accurati.

Le abilità mnestiche si distinguono in:

- Apprendimento: processo di acquisizione di nuove informazioni utilizzate per indurre cambiamenti del comportamento;
- Memoria: meccanismo di codifica, immagazzinamento e recupero delle informazioni apprese;
- Oblio: capacità di dimenticare certe informazioni utili solo temporaneamente (Purves et al., 2012);

La memoria può essere classificata, secondo un criterio qualitativo, in *dichiarativa* e *non dichiarativa o procedurale*; la prima è la facoltà di mantenere e rievocare informazioni accessibili alla coscienza e si esprime attraverso l'uso del linguaggio; la seconda immagazzina e recupera informazioni a livello inconscio.

La memoria in base al fattore tempo si suddivide in:

- **Memoria immediata o a breve termine** con la funzionalità di ricordare l'esperienza che si sta compiendo della durata di qualche secondo;
- **Memoria di lavoro** necessaria per portare a termine un determinato obiettivo che perdura per alcuni secondi o minuti;
- **Memoria a lungo termine** che può persistere per tutta la vita (Purves et al., 2012);

Le sedi primariamente coinvolte nel deficit della memoria dichiarativa sono la corteccia dorsolaterale prefrontale e le regioni medio-temporali. La prima sembra essere maggiormente coinvolta nella procedura di codifica e di rievocazione della memoria di lavoro (Perri et al., 2013); le seconde, invece, sembrano essere deputate all'apprendimento e al consolidamento della memoria episodica con una forza direttamente correlata ai cambiamenti strutturali e funzionali che si verificano in virtù dell'esperienza (Sarazin et al., 2010; Purves et al., 2012).

Il pattern lesivo della AD tipica si manifesta con un'iniziale degenerazione neurofibrillare della corteccia entorinale, dell'ippocampo e delle strutture medio-temporali correlate, ed in un secondo tempo, si estende verso le aree associative neocorticali (Sorg et al., 2007; Leech e Sharp, 2013) secondo un meccanismo che è stato ipotizzato essere di natura trans-sinaptica (Yin et al., 2014).

Queste alterazioni neuropatologiche sono ricalcate da una sintomatologia specifica. Un deficit semantico-lessicale progressivamente evidente comincia con un difetto di accesso a concetti e unità lessicali di poco uso e familiarità, con la formulazione di discorsi di scarso contenuto informativo e prosegue con una destrutturazione sintattico-grammaticale del pensiero fino ad una perdita completa dell'informazione.

Si possono riscontrare, in accompagnamento, deficit di memoria prospettica ovvero il ricordo di un evento organizzato per il futuro, deficit di memoria autobiografica cioè la proprietà di rievocare specifiche informazioni personali passate, afasia transcorticale sensoriale caratterizzata

da deficit di comprensione ed eloquio parafasico, disturbi della denominazione (anomie, circonlocuzioni, errori semantici), deficit del controllo inibitorio con distensione delle tempistiche di esecuzione ed errori nella fase di interferenza, ridotta capacità del “planning” ed aprassia costruttiva (Purves et al., 2012); le disfunzioni esecutive, infatti, si rilevano nel momento in cui viene alterata la corteccia prefrontale, responsabile dei meccanismi di controllo (Waltz et al., 2004).

L’alterazione degenerativa simultanea del lobo temporale e di quello frontale promuove la generazione di confabulazioni e altri sintomi dovuti a distorsioni della traccia mnesica; questi possono causare, in sede di valutazione neuropsicologica, la produzione di intrusioni ovvero elementi non presenti nel materiale di partenza durante il richiamo libero o una bassa prestazione nel test di riconoscimento (Quaranta et al., 2015; Clark et al., 2012).

La complessa rete neuronale sinaptica che viene rappresentata dalle tracce mnemoniche (definite engrammi), tende gradualmente a deteriorarsi con l’invecchiamento e si associa ad una riduzione del tessuto cerebrale. Di conseguenza, distinguere un fisiologico deterioramento mnemonico da una patologica neurodegenerazione può risultare particolarmente difficoltoso (Purves et al., 2012).

L’algoritmo necessario ad isolare, e quindi identificare specificatamente, il genuino deficit mnesico ippocampale è la valutazione della memoria attraverso il controllo del processamento, della codifica e del recupero dell’informazione (Buschke 1987; Varma et al., 1999). I test più utilizzati prevedono l’impiego di liste di apprendimento verbale in cui la curva di apprendimento va incontro ad un graduale appiattimento nel tempo.

Il marker neuropsicologico più evidente di AD, anche negli stadi più precoci della patologia, infatti, corrisponde al deficit della memoria episodica che non migliora (o migliora in minima misura) con l’aiuto semantico andando ad isolare il deficit di immagazzinamento tipico del danno ippocampale (Dubois et al., 2007; Economou et al., 2016). Il quadro clinico distintivo iniziale della patologia infatti è composto dalla triade: alterazione della memoria episodica, incapacità ad apprendere e a ricordare nuove informazioni (Girtler et al., 2015).

Considerate le diverse peculiarità cliniche della AD, tra i test neuropsicologici ad oggi accessibili il Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) è il più raccomandato perchè controlla, durante il processo cognitivo, sia l'attenzione che la corretta codifica del paziente, ed elicit il processo di recupero con gli aiuti semantici ('semantic cues') per massimizzare l'apprendimento (Grober et al., 1987; Buschke et al., 1987).

Si è dimostrato, infatti, che i risultati del FCSRT sono significativi nella AD e sono correlati alla tipica atrofia ippocampale (Sarazin et al., 2010; Koric et al., 2013), alla perdita di materia grigia nel lobo temporale (Rami et al., 2012), in particolare la regione laterale e quella anteriore destra (Koric et al., 2013;), all'ipometabolismo del cingolato posteriore sinistro (Caffarra et al., 2016) e all'alterazione del liquido cefalorachidiano caratteristico per AD (Swerdlow et al., 2002; Wagner et al., 2012) anche negli stadi più precoci.

L'eccellente valore predittivo negativo del test può essere ritenuto come valido screening per escludere la conversione verso AD demenza nei 5 anni successivi alla somministrazione del test (Grober et al., 2000; Grande et al., 2018); ma il valore predittivo positivo è risultato piuttosto basso nonostante gli idonei valori di specificità e sensibilità. Quest'ultimo dato trova una logica spiegazione attraverso la bassa prevalenza di patologia nella popolazione generale rispetto ai soggetti valutati nei centri di ricerca clinica (Auriacombe et al., 2010).

## 2- BACKGROUND E SCOPO DEL LAVORO

### 2.1 Background

La valutazione della memoria episodica si effettua con numerosi test neuropsicologici tra cui, di particolare interesse, il FCSRT che controlla la codifica dell'informazione e l'attenzione prestata da parte del soggetto ed elicitata al massimo l'apprendimento e la rievocazione con gli aiuti semantici (Grober et al., 1987; Buschke et al., 1987)

Per tale ragione, è uno dei test più utilizzati per identificare la sindrome amnesica dovuta ad un deficit genuino dell'ippocampo (Tounsi et al., 1999). Il FCSRT presenta due vantaggi principali comparato agli altri test della memoria:

- la codifica dell'informazione si effettua con l'aiuto della facilitazione per distinguerla dagli altri disturbi che possono mimare la stessa sintomatologia, in particolare quello dell'attenzione (Tounsi et al., 1999; Clerici et al., 2017; Poon, 1985);
- l'aiuto semantico, agevolando al massimo il recupero dell'informazione, permette di discriminare il disturbo del lobo frontale da quello dell'ippocampo che invece risulta essere l'elemento distintivo di un soggetto affetto da AD.

Di conseguenza, questa sindrome amnesica, caratterizzata da una ridotta rievocazione libera che non migliora (o migliora solo in minima misura) con la facilitazione, è la classica presentazione dell'AD tipico (Grober et al., 1988) anche agli stadi prodromici (Sarazin et al., 2007). Questa specifica alterazione della memoria episodica ad eziologia ippocampale può essere verificata con il FCSRT che si ritiene essere un valido marcatore per il "core" clinico dell'AD tipico (Dubois et al., 2007; Dubois et al., 2014). Un'ulteriore evidenza a supporto di tale considerazione deriva dal fatto che il FCSRT può discriminare con buona accuratezza i pazienti con ADD con decadimento cognitivo di grado variabile, da quelli sani (Tounsi et al., 1999), da quelli con MCI (Ivanou et al., 2005), da quelli affetti da MCI che non convertono in demenza (Sarazin et al., 2007), da quelli affetti contemporaneamente sia da VaD e che da bvFTD (Cerciello et al., 2017), da quelli affetti da bvFTD (Pasquier et al., 2001), da quelli affetti da demenza prodromica a corpi di Lewy (DLB) (Bussè et al., 2018), da quelli affetti da paralisi

sopranucleare progressiva (PSP), malattia di Huntington (HD) o Parkinson demenza (PDD) (Pillon et al., 1994).

In ogni caso, il disturbo della memoria episodica di tipo ippocampale non corrisponde necessariamente ad un esclusivo disordine mnesico specifico AD-correlato; infatti, lo possiamo riscontrare anche in altre condizioni patologiche. Questa sovrapposizione sintomatologica può essere spiegata dall'atrofia ippocampale e, di riflesso, dalla sindrome mnesica ippocampo-correlata, che può essere riscontrata anche in pazienti affetti da altre patologie neurodegenerative quali VaD (Bastos-Leite et al., 2007), SD (Chan et al., 2001), PDD (Laakso et al. 1996) e la degenerazione lobare frontotemporale (FTLD) (Van de Pol et al., 2006).

Prese insieme, queste evidenze potrebbero suggerire una specificità limitata del FCSRT per la patologia di AD in relazione ad una diagnosi precoce di malattia, denunciando una consistente sovrapposizione clinica di diverse patologie neurodegenerative. Parziali sintomi coincidenti sono stati dimostrati da Teichmann et al. (2017) documentando che la sindrome mnesica ippocampo-correlata, come valutata dal FCSRT, si è riscontrata in 105 (27%) pazienti su 385 che avevano una diagnosi diversa da AD e da depressione. Questi dati mettono in discussione la supposta elevata specificità del FCSRT per la AD.

Il FCSRT contiene diversi indici - e quindi informazioni - che comprendono le misurazioni della rievocazione libera, di quella facilitata, dell'indice di facilitazione semantica e delle intrusioni e che potrebbero avere una diversa specificità per la diagnosi differenziale tra AD e le altre possibili patologie neurodegenerative e non causative di patologia.

Abbiamo quindi deciso di valutare, in una serie consecutiva di pazienti, l'accuratezza dei diversi indici del FCSRT per distinguere i pazienti con pAD o ADD da quelli con altre condizioni patologiche durante la loro prima visita presso il Centro per i Disordini Cognitivi e le Demenze (CDCD) del IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

## **2.2 Scopo del lavoro**

Lo scopo di questo studio è stato quindi quello di valutare l'accuratezza diagnostica, cioè la sensibilità e soprattutto la specificità del test FCSRT per discriminare, in soggetti affetti da MCI o da demenza lieve, l'eziologia di AD rispetto a tutte le altre cause che si presentano in una serie naturalistica di soggetti che si presentano ad un CDCD.

Con questo obiettivo, è stata selezionata in modo consecutivo una coorte di pazienti afferenti al nostro CDCD. Tali soggetti sono stati sottoposti ad un esteso iter diagnostico che prevedeva un'anamnesi, un esame obiettivo, una valutazione neuropsicologica ed esami strumentali per permettere un corretto inquadramento delle patologie sottostanti. Al termine, è stata formulata una diagnosi di probabilità che è stata poi corroborata dal follow-up clinico di almeno 1 anno.

Per questo motivo abbiamo valutato quale fosse il migliore dei diversi indici del FCSRT da utilizzare in ogni situazione di dubbio clinico considerando, con metodo binario, se il paziente fosse normale o patologico rispetto alla normativa italiana recente di riferimento (Girtler et al., 2015).

### 3- MATERIALI E METODI

#### 3.1 Partecipanti

Abbiamo selezionato in modo consecutivo tutti gli individui con un disturbo mnesico soggettivo che si sono presentati per la prima volta al nostro CDCD tra ottobre 2013 e dicembre 2017, utilizzando un metodo retrospettivo.

Abbiamo escluso *a priori* tutti i soggetti con un deficit della memoria causato da altri disturbi neurologici o sistemici tra cui ipertensione arteriosa severa ed incontrollata, diabete mellito scompensato, insufficienza renale, epatica o respiratoria, anemia (livelli di emoglobina <10mg/dL), abuso di farmaci o di alcol, tumori cerebrali, ictus, ematomi e tutti i pazienti con una demenza moderata o severa (ovvero con un Mini-Mental State Examination MMSE <20) che non sono riusciti a terminare il FCSRT. Altri criteri di esclusione sono stati l'analfabetismo, i disturbi maggiori della vista, le malattie psichiatriche maggiori, il delirium, l'epilessia, la storia di trauma cranico pregresso e i soggetti con diagnosi di malattia di Parkinson.

Seguendo questi criteri, sono stati selezionati 501 soggetti ma sono entrati a far parte dello studio solo quelli che hanno completato il protocollo proposto nell'iter diagnostico e che sono stati regolarmente monitorati per almeno un anno dopo la diagnosi definitiva.

È stata utilizzata l'etichetta diagnostica di "MCI di origine sconosciuta" quando il neurologo, che aveva in carico il paziente, non era sufficientemente sicuro di una specifica eziologia.

Quindi, la coorte finale comprendeva 434 soggetti (249 femmine e 185 maschi), di età tra i 43 e gli 88 anni (media  $74.51 \pm 7.46$ ). I soggetti sono stati sottoposti ad un iter diagnostico completo che ha incluso esami ematochimici generali, l'esame obiettivo generale e neurologico, la RM (o tomografia computerizzata nel momento in cui la RM era controindicata), e la valutazione neuropsicologica estesa che includeva anche il FCSRT.

La presenza di leucoaraiosi e/o di iperintensità di piccole dimensioni della sostanza bianca al neuroimaging non è stata considerata come criterio di esclusione.

Questa coorte di 434 pazienti è stata divisa in 12 gruppi diagnostici definiti in accordo con i correnti criteri di patologia tenendo conto dell'ultima visita di controllo effettuata in un intervallo di tempo tra 1 e 6.38 anni (media 2.09 SD 1.23).

In 108 pazienti è stata fatta la diagnosi di ADD (McKhann et al., 2011), mentre in altri 66 quella di pAD, in 69 è stata riscontrata depressione di grado lieve o moderato (DEP), 12 soggetti sono risultati affetti da DLB (McKeith et al., 2017), 36 da FTD (Rascovsky et al., 2011), 23 da deficit cognitivo su base vascolare (o Vascular Cognitive Impairment (VCI) (Gorelick et al., 2011), 19 da eziologia mista (Miscellaneous), 7 da PSP (Litvan et al., 1996), 13 da altri disturbi psichiatrici minori (PSY), 11 da sospetta patologia non-Alzheimer (SNAP) (Jack et al., 2012), e 41 da deficit soggettivo della memoria (o Subjective Cognitive Impairment: SCI) (Jessen et al., 2014). Infine, in 29 pazienti non è stato possibile formulare una diagnosi di natura certa e sono quindi stati etichettati come MCI non classificabili (unclass MCI) (Tabella, 4).

	<b>Età (anni)</b>	<b>Sesso M/F</b>	<b>Istruzione (anni) Media+SD</b>	<b>MMSE punteggio Media+SD</b>
<b>ADD</b> (n 108)	75.93±6.89	42/66	9.49±4.23	25.11±2.37
<b>pAD</b> (n 66)	76.73±5.62	28/38	9.83±4.23	26.91±2.37
<b>DEP</b> (n 69)	72.48±8.18	19/50	9.62±4.68	27.97±2.23
<b>DLB</b> (n 13)	77.80±4.73	07/06	10.54±3.43	24.23±3.04
<b>FTD</b> (n 36)	75.20±7.26	15/21	8.28±4.00	26.06±2.46
<b>unclass MCI</b> (n 29)	78.25±6.11	13/16	8.41±5.10	27.00±1.74
<b>VCI</b> (n 23)	79.02±5.44	11/12	10.52±4.25	27.78±2.43
<b>Miscellaneous</b> (n 19)	70.36±10.85	12/7	10.00±4.22	26.74±2.84
<b>PSP</b> (n 7)	78.02±6.75	5/2	7.29±3.41	26.57±2.06
<b>PSY</b> (n 13)	69.43±11.33	5/8	10.08±3.79	26.62±1.94
<b>SNAP</b> (n 11)	77.06±3.82	6/5	8.82±3.86	27.73±2.00
<b>SCI</b> (n 41)	72.38±10.65	22/19	11.56±4.21	29.10±1.14

**Tabella 4. Tabella demografica con caratteristiche cliniche dei 12 gruppi diagnostici**

Glossario: ADD = Alzheimer demenza; pAD = Alzheimer prodromico; DEP = depressione; DLB = demenza a corpi di Lewy; FTD = demenza fronto-temporale; Unclass MCI = Mild Cognitive Impairment non altrimenti classificato; VCI = deficit cognitivo su base vascolare o vascular cognitive impairment); PSP = paralisi sopranucleare progressiva; PSY = disturbi psichiatrici minori; SNAP = sospetta patologia non-Alzheimer; SCI = deficit soggettivo della memoria o subjective memory impairment.

### 3.2 Il 'Free and cued selective reminding test' (FCSRT)

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a una valutazione neuropsicologica che includeva il MMSE, il FCSRT e altri test cognitivi per indagare la memoria, l'attenzione, il linguaggio e le funzioni esecutive e visuo-spaziali.

I soggetti sono stati valutati utilizzando la versione italiana con le parole di FCSRT-16 (Girtler et al., 2015).

Il test neuropsicologico si suddivide essenzialmente in due parti: la prima corrisponde allo studio e alla codifica dell'informazione, la seconda alla memorizzazione di questa.

Durante la prima fase viene chiesto al paziente di indicare e leggere a voce alta i 16 "items" divisi in 4 schede diverse con l'aiuto della categoria semantica suggerita dall'esaminatore. Per ogni scheda esaminata, si attende il riconoscimento dei 4 "items" e quindi la stessa viene immediatamente rimossa per valutare la rievocazione immediata. Quando un "item" non viene richiamato, viene presentata nuovamente la scheda al paziente e viene nuovamente valutato il medesimo "skill". In questo modo viene assicurata una corretta registrazione e codifica dell'informazione.

La seconda parte è caratterizzata da 3 fasi uguali in alternanza ad un'interferenza non semantica (conta all'indietro di 20 cifre); viene chiesto al paziente di elencare quanti più "items", di quelli presentati, ricorda in 2 minuti; gli "items" non enunciati vengono successivamente rievocati attraverso l'aiuto semantico. Se gli "items" non vengono rievocati con alcuna modalità, l'esaminatore ricorda verbalmente la parola dimenticata. Dopo un'ulteriore interferenza non semantica, si svolge la fase di riconoscimento ovvero viene chiesto al soggetto di leggere ad alta voce 30 "items" indicando quali tra questi facevano parte delle fasi precedenti del test. Dopo 20 minuti, viene nuovamente proposta la fase mnemonica per valutare la rievocazione ritardata.

Si sono calcolati così 7 indici:

- *Rievocazione libera immediata* che corrisponde al numero totale delle parole rievocate senza l'aiuto semantico durante le 3 serie (IFR; intervallo dei valori 0-48);

- *Rievocazione totale immediata* che corrisponde alla somma di rievocazione libera e facilitata delle 3 serie (ITR; intervallo dei valori 0-48);
- *Rievocazione libera ritardata* (DFR; intervallo dei valori 0-16) valutata dopo 20’;
- Rievocazione totale ritardata che corrisponde alla somma di rievocazione libera e facilitata ritardata (DTR; intervallo dei valori 0-16);
- *Fase di riconoscimento* (RP; intervallo dei valori 0-16);
- *Parole intrusive* (IW) durante la DFR che riflettono un difetto di immagazzinamento della memoria episodica;
- *Indice di facilitazione semantica* (ISC; intervallo dei valori 0-1) per valutare l’efficacia dell’aiuto semantico atto a migliorare il recupero delle parole immagazzinate. Questo punteggio è il rapporto tra gli “items” non rievocati durante rievocazione libera e quelli rievocati con la facilitazione semantica attraverso quindi questo calcolo:  $(ITR-IFR)/(48-IFR)$ .  
(Tabella, 5)

Nome	Data		Data di Nascita										
	Sesso		RGIM		Richiamo1		Richiamo2		Richiamo3		RP	Rievocazione Ritardata	
Categorie	Item	Codifica	1°	2°	IFR1	IGR1	IFR2	IGR2	IFR3	IGR3			DFR
Pesce	Orata												
Indumento	Sciarpa												
Gioco	Scacchi												
Fiore	Narciso												
Professione	Idraulico												
Frutto	Amarena												
Metallo	Rame												
Strum. Mus.	Arpa												
Uccello	Corvo												
Albero	Tiglio												
Sport	Ciclismo												
Verdura	Sedano												
Ballo	Tango												
Malattia	Morbillo												
Mobile	Sgabello												
Materia Sc.	Geografia												
	TOTALI												
	TR												
	IW												
			<b>IFR(1+2+3)</b>	<b>ITR(1+2+3)</b>	<b>DFR</b>	<b>DTR(DFR+DGR)</b>	<b>IW</b>	<b>ISC</b>					
Conta all'indietro			374>		329>	267>	188>						

**Tabella 5. Fac-simile del 'Free and Cued Selective Reminding Test' (FCSRT)**

Glossario: RGIM = Rievocazione guidata immediata; IFR = Rievocazione libera immediata; IGR = Rievocazione facilitata immediata; DFR = Rievocazione libera ritardata; DGR = Rievocazione facilitata ritardata; TR = Rievocazione totale; RP = fase di riconoscimento; IW = Parole intrusive; ISC = indice di facilitazione semantica.

#### 4- RISULTATI

Per quello che riguarda la sensibilità, gli indici più accurati sono risultati IFR e DFR soprattutto in relazione alla diagnosi differenziale tra ADD e le altre eziologie causative ottenendo, in entrambi gli indici, il 94.5%; l'identificazione di pAD con gli stessi indici è risultata dell'80.5% e dell'83.5%.

RP, ISC e IW non hanno ottenuto valori di elevata sensibilità (43.5%, 79.5%, 20.5% e 39.5%, 68%, 9.1%). (Tabella, 7)

	<b>ADD</b> (n 108)	<b>pAD</b> (n 66)
<b>IFR</b>	0.945	0.805
<b>ITR</b>	0.850	0.725
<b>DFR</b>	0.945	0.835
<b>DTR</b>	0.880	0.755
<b>RP</b>	0.435	0.395
<b>ISC</b>	0.795	0.680
<b>IW</b>	0.205	0.091

**Tabella 7. Sensibilità per ADD e pAD.**

Glossario: IFR = Rievocazione libera immediata; ITR = Rievocazione totale immediata; DFR = Rievocazione libera ritardata; DTR = Rievocazione totale ritardata; RP = Fase di riconoscimento; ISC = Indice di facilitazione semantica; IW = Parole intrusive.

Per ciò che concerne la specificità per ADD e pAD, RP ha raggiunto il 90% a confronto con DEP, il 97.5% con SCI e il 92.5% sia con DLB che con PSY; l'indice di ISC ha ottenuto il 92.5% in relazione con DLB e il 95% con SCI; l'indice di IW corrisponde al 94% comparato con DEP, al 92.5% con DLB e al 97.5% con SCI; gli indici ITR, DFR e DTR si sono rivelati utili unicamente per discriminare AD da SCI (rispettivamente il 95%, l'88% e il 90%). (Tabella, 6)

	<b>DEP</b> (n 69)	<b>DLB</b> (n 13)	<b>FTD</b> (n 36)	<b>unclass MCI</b> (n 29)	<b>VCI</b> (n 23)	<b>Miscellaneous</b> (n 19)	<b>PSP</b> (n 7)	<b>PSY</b> (n 13)	<b>SNAP</b> (n 11)	<b>SCI</b> (n 41)
<b>IFR</b>	0.635	0.540	0.360	0.275	0.520	0.525	0.430	0.540	0.010	0.855
<b>ITR</b>	0.795	0.770	0.555	0.480	0.695	0.630	0.570	0.690	0.180	0.950
<b>DFR</b>	0.650	0.460	0.390	0.310	0.565	0.580	0.430	0.540	0.180	0.880
<b>DTR</b>	0.725	0.770	0.555	0.380	0.610	0.630	0.715	0.460	0.270	0.900
<b>RP</b>	0.900	0.925	0.775	0.690	0.740	0.840	1.00	0.925	0.725	0.975
<b>ISC</b>	0.800	0.925	0.555	0.515	0.650	0.735	0.570	0.615	0.180	0.950
<b>IW</b>	0.940	0.925	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.975

**Tabella 6. Specificità dei 7 indici per ADD e pAD** calcolati attraverso 1-sensibilità nelle 10 condizioni.

Glossario: IFR = Rievocazione libera immediata; ITR = Rievocazione totale immediata; DFR = Rievocazione libera ritardata; DTR = Rievocazione totale ritardata; RP = Fase di riconoscimento; ISC = Indice di facilitazione semantica; IW = Parole intrusive.

## 5- DISCUSSIONE

Ancora oggi rimane particolarmente complesso identificare clinicamente l'AD agli stadi più precoci della malattia poiché questa si manifesta con sintomi soggettivi di significativa variabilità interindividuale (Reisberg et al., 2008).

Il FCSRT, grazie alle sue caratteristiche, sembra essere d'aiuto al clinico, nel contesto ambulatoriale, per una diagnosi precoce di AD con una sensibilità del 100% e una specificità del 98% (Grober et al., 1987; Grober et al., 1988). A confermare la stessa tesi, Sarazin et al. ne hanno indicato il valore predittivo positivo coincidente al 92% in una coorte di soggetti affetti da alterazione oggettiva della memoria (Sarazin et al., 2007; Auriacombe et al., 2010).

Inoltre si è dimostrato che, quando a questo si associa il test di fluenza semantica, viene ampiamente migliorato il valore della specificità fino al raggiungimento del 100% (Grande et al., 2018); per altro il suddetto test, anche eseguito da solo, ha dimostrato una buona affidabilità per la stratificazione peggiorativa della patologia in contrapposizione ai test sulla memoria episodica che rapidamente raggiungono il totale azzeramento della prestazione definito come *"floor effect"* (Locascio et al., 1995).

Altri studi invece hanno confutato il valore predittivo del FCSRT dichiarando che questo non garantisce una forza maggiore rispetto ai test neuropsicologici standard pur confermandolo come il miglior test predittivo capace di individuare la conversione da MCI a demenza (Gainotti et al., 2014; Artero et al., 2003). In particolare, almeno in una parte dei pazienti affetti da bv-FTD, si è dimostrato un coinvolgimento patologico delle strutture ippocampali e del circuito di Papez (includendo fornice e talamo anteriore) che giustificherebbe un'alterazione dell'immagazzinamento e del consolidamento mnesico sovrapponibile a quello riscontrato nei pazienti affetti da AD (Bertoux et al., 2014; Hornberger et al., 2010); Lemos nel 2014 ha però dimostrato un aumento dell'accuratezza diagnostica con il FCSRT nella diagnosi differenziale tra AD e bv-FTD poiché quest'ultima traeva maggior giovamento dall'apprendimento controllato attraverso l'aiuto semantico (Lemos et al., 2014).

Nel nostro studio i pazienti affetti da AD sono stati individuati con elevata sensibilità dagli indici sia IFR che DFR a differenza di ISC e DTR che non si sono dimostrati indici altrettanto sensibili per la diagnosi precoce di patologia.

IFR e ITR si sono rivelati particolarmente sensibili all'identificazione di pazienti affetti da AD a discapito della loro specificità che può risultare utile solo per distinguere la malattia da SCI.

ISC ha dimostrato una buona specificità per DLB, SCI, DEP ma non per FDT o VCI mantenendo una discreta sensibilità per ADD e pAD.

IW e RP si sono rivelati molto specifici ma scarsamente sensibili rispetto a tutti gli altri stati morbosi.

La limitata specificità di FCSRT per AD rispetto a tutti gli altri disturbi cognitivi può essere giustificata dalla sua elevata sensibilità nell'identificare un fallimento del "network" mnesico ippocampale che può essere riscontrato anche in altre circostanze non-AD correlate.

Attualmente, si sta già indagando su quale sia l'indice (e il relativo "cut-off") migliore da utilizzare, tra i numerosi forniti dal FCSRT, in ogni specifico dubbio dicotomico diagnostico.

E' ovvio che la sola indagine neuropsicologica non sia sufficiente a porre una diagnosi di natura definitiva e che quindi sia necessaria l'integrazione con altri esami strumentali.

Tuttavia, elevare al massimo possibile il sospetto clinico grazie all'aiuto della neuropsicologia, migliora significativamente la probabilità pre-test degli esami strumentali successivi e può anche indirizzare verso la scelta di quale possa essere l'esame strumentale successivo da dover utilizzare per primo (Spallazzi et al., 2019).

Elemento principale della sindrome amnesica è la perdita di tessuto nervoso (atrofia corticale) in particolare nella regione mesio-temporale che è strettamente correlata alla bassa performance riscontrabile durante la valutazione neuropsicologica (Logue et al., 2011) e alla bassa istruzione dei pazienti (Takahashi et al., 2019).

Il coinvolgimento patologico, ovvero l'atrofia, di alcune regioni dei lobi mesio-temporale, limbico e frontale sia nei soggetti affetti da AD che da PDD e DLB è associato a disturbi mnesici clinicamente rilevabili e sovrapponibili. Tipicamente però il coinvolgimento di tali sedi è previsto,

negli ultimi due gruppi di pazienti, solo in una fase più avanzata della patologia. Bisogna inoltre considerare che, non infrequentemente, è stata dimostrata la copresenza, nello stesso individuo, sia di patologia AD che di DLB (Ye et al., 2020).

Il deficit mnesico (che progredisce verso demenza) che sottende l'atrofia ippocampale e la riduzione della diffusività media ippocampale riscontrabile con RM, spesso si riscontra anche in soggetti affetti da pregressi TIA e da stenosi carotidea (Hosseini et al., 2017). La VaD, infatti, comprende un gruppo eterogeneo di patologie cerebrovascolari tutte caratterizzate da atrofia mesio-temporale e ippocampale accompagnate da sclerosi di entità variabile dell'ippocampo come avviene per la patologia di AD; sembrerebbe, però, che tale difetto neuronale sia completamente indipendente da AD (Kalaria et al., 2016; Akinyemi et al., 2017; Yang et al., 2015). In particolare, questi soggetti, in cui è documentata un'alterazione cronica del tessuto neuronale, sembrano incorrere più facilmente verso demenza soprattutto se sono di età avanzata, affetti da diabete mellito e presentano severe alterazioni della sostanza bianca e atrofia mesio-temporale di entità variabile. Riducendo questi fattori di rischio si potrebbe ridurre l'incidenza di VCI (Yang et al., 2015). Inoltre, l'atrofia corticale solo nei pazienti affetti da VaD è solitamente associata alla presenza di infarti del tessuto nervoso (Logue et al., 2011). Questo gruppo di soggetti dimostra al FCSRT una performance migliore rispetto a quelli affetti AD poiché l'apprendimento facilitato promuove il miglioramento delle funzionalità cognitive nell'eventualità in cui non vi sia un difetto primario dell'ippocampo permettendo così una buona accuratezza diagnostica (Perri et al., 2019).

Il "pattern" di atrofia corticale nella FTD varia a seconda della variante di FTD, della genetica e della principale proteinopatia sottostante. Spesso è correlato ad atrofia temporo-mesiale di grado variabile che accompagna l'atrofia, in genere più marcata, della regione temporale laterale e questo spiega come, anche in alcuni casi di FTD non trascurabili quantitativamente, il FCSRT possa essere alterato in maniera simile rispetto all'AD (Falgas et al. 2019). L'espressione clinica però, come evidenziato nella valutazione neuropsicologica, presenta alcune peculiarità identificative di FTD ovvero il relativo mantenimento dell'integrità della memoria episodica rispetto ad AD; una bassa performance neuropsicologica in questi soggetti sembra

predire l'atrofia delle regioni prefrontali e ippocampali (tipiche di AD) usualmente presente nella variante bv-FTD (Bertoux et al., 2018).

Un'ulteriore difficoltà all'interno dell'iter diagnostico è rappresentata dalla determinazione di un cut-off che varia con il tipo di test utilizzato e con gli aggiustamenti necessari per età ed anni d'istruzione dei soggetti ai quali viene somministrato l'esame; tale "target" è quindi scelto per ottenere la miglior specificità per una precoce diagnosi di AD a spese di una minor sensibilità. Sicuramente, con l'avanzare dell'età, si osserva un peggioramento della performance nell'esecuzione del test (Peña-Casanova et al., 2009; Ivnik et al., 1997; Pelletier et al., 2017), mentre rimane in discussione l'influenza determinata dagli anni formativi di istruzione (Amieva et al., 2007).

In futuro sarà quindi importante ottimizzare la specificità dello screening sulla popolazione per andare a ridurre test aggiuntivi - fino ad oggi necessari- e standardizzare i metodi applicati per promuovere una collaborazione ed un confronto dei dati ad ampio raggio (Derby et al., 2013).

## 6- CONCLUSIONI

Nel nostro studio, il FCSRT, confermando i dati della letteratura, si è dimostrato un utile strumento diagnostico a identificare precocemente il deficit mnesico genuino dell'ippocampo, tipico del paziente affetto da AD.

In modo particolare, ha comprovato la sua efficacia nel momento in cui il neurologo, durante la valutazione clinica del paziente, necessita di una conferma della sua ipotesi diagnostica di malattia di AD.

La sua elevata sensibilità, infatti, permette di consolidare la probabilità pre-test di diagnosi di AD effettuata con il colloquio clinico e con l'utilizzo degli standard test neuropsicologici di screening (MOCA e MMSE).

Bisogna però rammentare che, a causa della sua parziale specificità, vi può essere una sovraespressione di casi falsi positivi al test soprattutto quando, in sede ambulatoriale, la probabilità pre-test di diagnosi di AD risulti bassa. Risultano difatti esservi diverse patologie quali DLB, FTD o VaD, che, seppur meno frequenti, si possono manifestare clinicamente in modo sovrapponibile e confondente.

In conclusione, il FCSRT, nonostante le sue caratteristiche distintive e l'accurato disegno costitutivo, pur avendo un ruolo rilevante nella discriminazione per la diagnosi di AD precoce, non può assurgere ad unico test di screening di patologia ma è necessario che sia inserito all'interno di un più ampio iter diagnostico.

## 7- BIBLIOGRAFIA

- Akinyemi RO , Allan LM , et al. Hippocampal Neurodegenerative Pathology in Post-stroke Dementia Compared to Other Dementias and Aging Controls. *Front Neurosci.* 2017 Dec 19;11:717.
- Albert MS<sup>1</sup>, DeKosky ST, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):270-9
- Amieva H, Carcaillon L, et al. Cued and uncued memory tests: norms in elderly adults from the 3 Cities epidemiological study *Rev Neurol (Paris).* 2007;163(2):205-21
- Artero S, Tierney MC, et al. Prediction of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;107(5):390-3
- Auriacombe S, Helmer C, et al. Validity of the free and cued selective reminding test in predicting dementia: the 3C study. *Neurology.* 2010;74(22):1760-7
- Bastos-Leite AJ, van der Flier WM, et al. The contribution of medial temporal lobe atrophy and vascular pathology to cognitive impairment in vascular dementia. *Stroke.* 2007; 38:3182-3185.
- Bennett DA, Schneider JA, et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology.* 2006;66(12):1837-44
- Bertoux M, Cruz De Souza L, et al. Two distinct amnesic profiles in behavioral variant frontotemporal dementia. *BIOL PSYCHIATRY* 2014; 75:582-588
- Bertoux M<sup>1,2</sup>, Flanagan EC<sup>1</sup>, et al. Structural Anatomical Investigation of Long-Term Memory Deficit in Behavioral Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(4):1887-1900
- Bian H, Van Swieten JC, et al. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology.* 2008;70(19 Pt 2):1827-35

- Birrer RB, Vemuri SP. Depression in later life: a diagnostic and therapeutic challenge. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2375–82.
- Blennow K, Shaw LM, et al. Predicting clinical decline and conversion to Alzheimer's disease or dementia using novel Elecsys A $\beta$ (1-42), pTau and tTau CSF immunoassays. *Sci Rep.* 2019;9(1):19024
- Boccardi M, Nicolosi V, et al. Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients. *Eur J Neurol.* 2020;27(3):475-483
- Braak H, Braak E. Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections. *Brain Pathol.* 1991;1(3):213-6
- Bronnick K, Alves G, et al. Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology* 2011; 25: 114–24.
- Buerger K, Ewers M, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain.* 2006;129(Pt 11):3035-41
- Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet* 2002;360:1963–5
- Buschke H, Sliwinski M, et al. Aging, encoding specificity, and memory change in the Double Memory Test. *J Int Neuropsychol Soc.* 1995;1(5):483-93
- Buschke H. Criteria for the identification of memory deficits: implications for the design of memory tests. In: Gorfein D, Hoffman R, eds. 1987:331-334
- Bussè C, Caffarra P et al. Testing Hippocampal Memory in Prodromal Dementia with Lewy Bodies *J Alzheimers Dis.* 2018;64(2):349-353
- Bussè C, Caffarra P, et al. A Testing Hippocampal Memory in Prodromal Dementia with Lewy Bodies *Journal of Alzheimer's Disease* 64 (2018) 349–353
- Caffarra P, Ghetti C et al. Brain Metabolism Correlates of the Free and Cued Selective Reminding Test in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(1):27-31
- Cerciello M, Isella V, et al. Assessment of free and cued recall in Alzheimer's disease and vascular and frontotemporal dementia with 24-item Grober and Buschke test. *Neurol Sci* (2017) 38:115–122

- Chan D, Fox NC, et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2001;49:433-442.
- Chapman RM, Mapstone M, et al. Predicting conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using neuropsychological tests and multivariate methods. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2011;33(2):187-99
- Clark CM, Schneider J, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. AV45-A07 Study Group. *JAMA.* 2011;305(3):275-83
- Clark LR, Stricker NH, et al. Yes/no versus forced-choice recognition memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: patterns of impairment and associations with dementia severity. *Clin Neuropsychol.* 2012;26(7):1201-16
- Clerici F, Ghirelli R, et al. Construct validity of the Free and Cued Selective Reminding Test in older adults with memory complaints *J Neuropsychol.* 2017;11(2):238-251
- Crutch SJ, Schott JM, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement.* 2017;13(8):870-884
- Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(1):56-67
- De Souza LC, Lamari F, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(3):240-6
- Delacourte A, David JP, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1999;52(6):1158-65.
- Derby CA, Burns LC, et al. Screening for predementia AD: time-dependent operating characteristics of episodic memory tests. *Neurology* 2013; 80: 1307–14.
- Dubois B, Feldman HH, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria *Lancet Neurol.* 2014;13(6):614-29
- Dubois B, Feldman HH, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734-46.
- Dubois B, Feldman HH, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010;9(11):1118-27.

- Fagan AM, Roe CM, et al. Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol.* 2007;64(3):343-9
- Falgàs N<sup>1</sup>, Sánchez-Valle R , et al. Hippocampal atrophy has limited usefulness as a diagnostic biomarker on the early onset Alzheimer's disease patients: A comparison between visual and quantitative assessment. *Neuroimage Clin.* 2019;23:101927
- Fazio & Loeb 2019 Volume2, parte quinta, capitolo 35 pag1107-1121
- Frisoni GB, Boccardi M, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol.* 2017;16(8):661-676
- Gainotti G, Quaranta D, et al. Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014;38(3):481-95
- Ganguli M, Dodge HH, Shen C, et al. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology* 2004;63:115–21
- Girtler N, De Carli F, et al. A normative study of the Italian printed word version of the free and cued selective reminding test. *Neurol Sci.* 2015;36(7):1127-34
- Gorelick PB, Scuteri A, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke.* 2011;42:2672-713
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006-14
- Grande G, Vanacore N, et al. Free and cued selective reminding test predicts progression to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Neurol Sci.* 2018;39(11):1867-1875
- Grober E, Buschke H, et al. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988; 38: 900–03
- Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* 1987; 3:13-36
- Grober E, Lipton RB, et al. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology.* 2000;54(4):827-32.

- Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics *Science*. 2002;297(5580):353-6
- Harvey DJ, Beckett LA, et al. Multivariate modeling of two associated cognitive outcomes in a longitudinal study. *J Alzheimers Dis*. 2003;5(5):357-65
- Hedderich DM, Dieckmeyer M, et al. Normative brain volume reports may improve differential diagnosis of dementing neurodegenerative diseases in clinical practice. *Eur Radiol*. 2020
- Herholz K, Evans R, et al. The effect of 18F-florbetapir dose reduction on region-based classification of cortical amyloid deposition. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(11):2144-9
- Hosseini AA, Meng D, et al. Mesiotemporal atrophy and hippocampal diffusivity distinguish amnesic from non-amnesic vascular cognitive impairment. *Eur J Neurol*. 2017 Jul;24(7):902-911
- Hornberger M, Piguet O, et al. How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology*. 2010;74(6):472-9
- Hyman BT, Phelps CH, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8(1):1-13
- Ivanoiu A, Adam S, et al. Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2005;252:47-55.
- Ivnik RJ, Smith GE, et al. Free and cued selective reminding test: MOANS norms *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997;19(5):676-91.
- Jack CR Jr, Albert MS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:257–262
- Jack CR Jr, Bennett DA, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562

- Jack CR Jr, Dickson DW, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*. 2002;58(5):750-7
- Jack CR Jr, Knopman DS, et al. An operational approach to NIA-AA criteria for preclinical Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2012;71:765–75
- Jessen F, Amariglio RE, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. 2014;10:844-852.
- Johnson DK, Storandt M, et al. Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2009;66(10):1254-9
- Kalaria RN . Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016 May;131(5):659-85
- Knopman DS, Jack CR Jr, et al. Brain injury biomarkers are not dependent on  $\beta$ -amyloid in normal elderly. *Ann Neurol*. 2013;73(4):472-80
- Koopman K, Le Bastard N et al. Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau(181P) *Neurochem Int*. 2009;55(4):214-8
- Koric L, Ranjeva JP et al. Cued recall measure predicts the progression of gray matter atrophy in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36(3-4):197-210
- Laakso MP, Partanen K, et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology* 1996;46:678-81.
- Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*. 2014;137(Pt 1):12-32.
- Lemos R, Duro D, et al. The free and cued selective reminding test distinguishes frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014;29(7):670-9

- Litvan I, Agid Y, et al. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology*. 1996;46:922-930.
- Locascio JJ, Growdon JH, et al. Cognitive test performance in detecting, staging, and tracking Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1995;52(11):1087-99.
- Logue MW, Posner H, et al. Magnetic resonance imaging-measured atrophy and its relationship to cognitive functioning in vascular dementia and Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement*. 2011 Sep;7(5):493-500.
- McKeith IG, Boeve BF, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 2017;89:88-100.
- McKhann G, Drachman D, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44
- McKhann GM, Knopman DS, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9
- Mormino EC, Betensky RA, et al. Synergistic effect of  $\beta$ -amyloid and neurodegeneration on cognitive decline in clinically normal individuals. *JAMA Neurol*. 2014;71(11):1379-85
- Nelson PT. Cerebrovascular pathology and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):895-896
- Nordberg A. Amyloid imaging in early detection of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2010;7(1-3):136-8
- Pasquier F, Grymonprez L, et al. Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*. 2001;7:161-171.
- Pelletier A, Bernard C, et al. Patterns of brain atrophy associated with episodic memory and semantic fluency decline in aging. *Aging (Albany NY)*. 2017 Mar 9;9(3):741-752.
- Peña-Casanova J, Blesa R, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): methods and sample characteristics. *Arch Clin Neuropsychol* 2009;24(4):307-19

- Pepin EP e Eslinger PJ. Verbal memory decline in Alzheimer's disease: a multiple-processes deficit. *Neurology*. 1989;39(11):1477-82.
- Perret-Liaudet A, Poppel M, et al. Risk of Alzheimer's disease biological misdiagnosis linked to cerebrospinal collection tubes. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(1):13-20
- Perri R, Fadda L, et al. Word list and story recall elicit different patterns of memory deficit in patients with Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, subcortical ischemic vascular disease, and Lewy body dementia. *J Alzheimers Dis*. 2013;37(1):99-107
- Perri R, Monaco M, et al. Influence of controlled encoding and retrieval facilitation on memory performance of patients with subcortical ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2019 Oct;266(10):2447-2456.
- Petersen RC e Negash S. mild cognitive impairment: an overview. 2008 *CNS Spectr*. 13:45-53
- Petersen RC, Doody R, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985–92
- Petersen RC, Lopez O et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018 16;90(3):126-135.
- Petersen RC, Smith GE, et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-9
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183–94
- Pillon B, Deweer B, et al. Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology*, 44, 1264–1270.
- Poon W. Differences in human memory with aging: nature, causes and clinical implications. In: Birren JE, Shaie KW, eds. 1985:427-462
- Portet F, P J Ousset et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of

- the European Consortium on Alzheimer's Disease J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006;77;714-718
- Purves D, Augustine GJ, et al. Neuroscience, 5th Edition 2012 parte quinta, capitolo 31 pag699-727
  - Quaranta D, Vita MG et al. Cognitive and behavioral determinants of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;39(3-4):194-206.
  - Rami L, Sole-Padullés C, Fortea J, et al. Applying the new research diagnostic criteria: MRI findings and neuropsychological correlations of prodromal AD. Int J Geriatr Psychiatry 2012;27: 127–34.
  - Rascovsky K, Hodges JR, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011;134:2456-2477.
  - Reisberg B, Pritchard L, et al. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2008;4(1 Suppl 1):S98-S108
  - Reitz C, Brayne C, et al. Epidemiology of Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2011;7(3):137-52
  - Ringman JM, Younkin SG, et al. Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. Neurology. 2008 8;71(2):85-92
  - Robbins e Cotrans. Le basi patologiche delle malattie 8 Edizione 2010 volume 1 capitolo 28 pag1299-1305
  - Roe CM, Fagan AM, et al. Amyloid imaging and CSF biomarkers in predicting cognitive impairment up to 7.5 years later. Neurology. 2013;80(19):1784-91
  - Sakae N, Josephs KA et al. Clinicopathologic subtype of Alzheimer's disease presenting as corticobasal syndrome. Alzheimers Dement. 2019;15(9):1218-1228
  - Sarazin M, Berr C, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. Neurology 2007; 69: 1859–67.
  - Sarazin M, Chauvire V, et al. The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. J Alzheimers Dis 2010; 22: 285–94

- Slaets S, Le Bastard N, et al. Cerebrospinal fluid A $\beta$ 1-40 improves differential dementia diagnosis in patients with intermediate P-tau181P levels. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(4):759-67
- Sorg C, Riedl V, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(47):18760-5.
- Spallazzi M, Barocco F, et al. The Incremental Diagnostic Value of [18F]Florbetaben PET and the Pivotal Role of the Neuropsychological Assessment in Clinical Practice. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(4):1235-1244
- Squire LR, Stark CE, et al. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:279-306
- Strauss E, Sherman E, et al. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary.* 2006
- Swerdlow RH, Jicha GA. Alzheimer disease: can the exam predict the pathology? *Neurology* 2012; 78: 374–75.
- Takahashi Y, Saito S, et al. Visually-Rated Medial Temporal Lobe Atrophy with Lower Educational History as a Quick Indicator of Amnesic Cognitive Impairment after Stroke. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(2):621-629.
- Teichmann M, Epelbaum S, et al. Free and Cued Selective Reminding Test - accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer's and neurodegenerative diseases: A large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD) *Alzheimers Dement.* 2017;13(8):913-923.
- Terry RD, Masliah E, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol.* 1991;30(4):572-80.
- Toodayan N. Professor Alois Alzheimer (1864-1915): Lest we forget. *J Clin Neurosci.* 2016;31:47-55
- Tounsi H, Deweer B, et al. Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13: 38–46.

- van de Pol LA, Hensel A, et al. Hippocampal atrophy on MRI in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:439-442.
- van Rossum IA, Vos S, et al. Biomarkers as predictors for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer-type dementia: implications for trial design. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):881-91
- Varma AR, Snowden JS, et al. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 184–88.
- Venneri A, Gorgoglione G, et al. Combining neuropsychological and structural neuroimaging indicators of conversion to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(7):789-97.
- Verwey NA, van der Flier WM, et al. A worldwide multicentre comparison of assays for cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 3):235-40
- Wagner M, Wolf S, et al. Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology* 2012;78: 379-386
- Waltz JA, Knowlton BJ et al. Relational integration and executive function in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2004;18(2):296-305.
- Warren JD, Fletcher PD, et al. The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(8):451-64
- Welge V, Fiege O, et al. Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2009;116(2):203-12
- Whitwell JL, Duffy JR, et al. Clinical and neuroimaging biomarkers of amyloid-negative logopenic primary progressive aphasia. *Brain Lang*. 2015 Mar;142:45-53
- Whitwell JL, Josephs KA, et al. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology*. 2008;71(10):743-9
- Wilkinson IB, Raine T, et al. *Oxford handbook of Clinical Medicine, Tenth Edition* 2017 pag486-489

- Wisse LEM, Das SR , et al. Defining SNAP by cross-sectional and longitudinal definitions of neurodegeneration. *Neuroimage Clin.* 2018 Feb 8;18:407-412
- Xiong C, Jasielec MS et al. Longitudinal relationships among biomarkers for Alzheimer disease in the Adult Children Study. *Neurology.* 2016;86(16):1499-506
- Xu H, Gupta VB et al. Zinc affects the proteolytic stability of Apolipoprotein E in an isoform-dependent way. *Neurobiol Dis.* 2015;81:38-48.
- Yang J, Wong A, et el. Risk factors for incident dementia after stroke and transient ischemic attack. *Alzheimers Dement.* 2015 Jan;11(1):16-23
- Ye R , Touroutoglou A, et al. Topography of cortical thinning in the Lewy body diseases. *Neuroimage Clin.* 2020 Jan 31;26:102196
- Yin RH, Tan L, et al. Prion-like Mechanisms in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11(8):755-64
- Young AL, Oxtoby NP, et al. A data-driven model of biomarker changes in sporadic Alzheimer's disease. *Brain.* 2014;137(Pt 9):2564-77