

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



Tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e
Scienze Materno-Infantili (DINOEMI)

**“Il ruolo della corteccia prefrontale anteriore nella memoria
prospettica: uno studio esplorativo FDG-PET nella Malattia
di Alzheimer in fase precoce”**

Relatore: Prof. Flavio Mariano Nobili

Correlatore: Dott. Federico Massa

Candidata: Lucia Argenti

Anno Accademico 2020-2021

Indice

1. Introduzione	2
La Malattia di Alzheimer	2
1.1 Decorso clinico	2
1.2 Patogenesi	3
1.3 Il deficit cognitivo lieve (o ‘Mild Cognitive Impairment’, MCI)	6
1.4 Diagnosi di demenza dovuta ad AD	9
1.5 Imaging	10
1.6 Il sistema AT(N)	12
1.6 Management del paziente	14
1.8 Trattamento	18
1.9 La necessità di una diagnosi precoce: le alterazioni mnesiche e i loro correlati fisiopatologici nella AD.	22
1.10 La memoria prospettica	25
2. Scopo del lavoro	30
3. Materiali e metodi	31
3.1 Pazienti	31
3.2 Valutazione cognitiva	33
3.3 Protocollo FDG-PET e processamento delle immagini	35
4. Analisi statistiche	37
4.1 Pazienti e valutazione cognitiva	37
4.2 Metabolismo cerebrale (FDG-PET)	37
4.3 Analisi della correlazione interregionale <i>Voxel-wise</i> (IRCA)	39
4.4 Connettività strutturale del <i>PM cluster</i>	39
5. Risultati	40
5.1 Pazienti e valutazione cognitiva	40
5.2 Metabolismo cerebrale (FDG-PET)	41
5.3 Analisi della correlazione interregionale <i>Voxel-wise</i> (IRCA)	42
5.4 <i>PM cluster</i> trattografia e connettività	45
6. Discussione	51
7. Conclusioni	59
8. Referenze	60

1. Introduzione

La Malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer (AD) è un disturbo neurodegenerativo progressivo che interessa diversi domini cognitivi e culmina col tempo nella franca demenza. Negli ultimi anni si è assistito ad un allungamento dell'aspettativa di vita e ciò ha portato con sé, soprattutto nei paesi Occidentali, un importante aumento del numero di individui affetti. Secondo il Global Burden of Disease Study (2015), l'AD è una delle malattie a più rapida crescita tra le principali cause di morte mondiali. Ne soffre circa il 10% delle persone di età superiore ai 65 anni, percentuale che sale al 20% se si considerano gli ultraottantenni. Si stima che oltre 115 milioni di persone saranno colpite nel 2050 in tutto il mondo (Prince et al 2013). Il sesso femminile rappresenta un importante fattore di rischio (Gao et al., 1998).

1.1 Decorso clinico

La presentazione più comune dell'AD è quella di un anziano che presenta un'insidiosa progressione di declino cognitivo incentrato, nella maggior parte dei casi, sulla perdita di memoria. La clinica è caratterizzata principalmente da un deficit di memoria episodica e semantica; altri aspetti risultano progressivamente interessati, come disorientamento spazio-temporale, aprassia costruttiva, deficit di fluenza verbale semantica e disturbi psico-comportamentali (*Behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD*), soprattutto depressione e apatia. Con l'avanzare della malattia possono comparire allucinazioni, tende a crescere un atteggiamento aggressivo e i ritmi circadiani sonno-veglia sono molto più alterati rispetto ad individui con invecchiamento normale (Lyketsos et al., 2011).

Esistono forme più rare di AD che si presentano in maniera atipica:

- La variante posteriore: il paziente presenta perdita progressiva delle funzioni visive superiori, con ridotta capacità di interpretare, individuare o raggiungere oggetti tramite guida visiva. Può essere anche presente una ridotta capacità di calcolo e alfabetizzazione (Crutch et al., 2017).
- La variante logopenica: è caratterizzata da recupero lento e difficoltoso delle parole e capacità di ripetizione compromessa. La grammatica, la capacità di riconoscimento di una singola parola e la cinetica del discorso sono solitamente conservati (Oh MJ et al., 2018).
- La variante frontale: esordisce con comportamenti stereotipati, apatia progressiva, disinibizione comportamentale e disfunzione esecutiva (Villain et al., 2019).

Man mano che la malattia progredisce, le difficoltà cognitive interessano sempre più domini, con un impatto crescente sulle attività della vita quotidiana. Per coloro che sopravvivono fino alle ultime fasi, la morte è spesso dovuta a conseguenze della malattia stessa: aumento della vulnerabilità alle cadute, piaghe da pressione e infezioni. In ultima analisi la media di sopravvivenza dalla diagnosi è 8 anni (Eratne et al., 2018).

1.2 Patogenesi

La ricerca in questo settore ha rivelato molto sulle basi biologiche e ambientali dell'AD, in particolare sulla sua correlazione con la deposizione di β -amiloide a livello cerebrale. Tuttavia, gli eventi molecolari precisi e le vie biologiche che sottendono la malattia devono ancora essere completamente compresi.

L'ipotesi patogenetica ad oggi più accreditata è quella della cosiddetta “cascata di amiloide” (Figura 1); sarebbe infatti centrale nello sviluppo dell'AD il ruolo della deposizione di β -amiloide a livello del parenchima cerebrale. Sembra che nel corso di questa patologia si alterino le β -secretasi, gli enzimi dediti al clivaggio della proteina precursore dell'amiloide, normalmente ubiquitaria nel sistema nervoso centrale e forse implicata in meccanismi di plasticità e sopravvivenza neuronale.

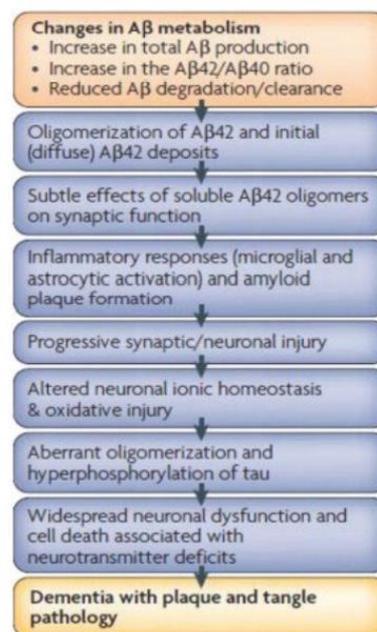


Figura 1. “La cascata di amiloide”. *Alzheimer’s Disease: A Brief Review.* (Samantha McGirr et al., 2020)

Il risultato di questo taglio anomalo porta alla formazione di oligomeri di amiloide, tra cui i più insidiosi sono quelli formati da 42 e 40 amminoacidi, che precipitano nel parenchima cerebrale e formano accumuli tossici; questi alla fine polimerizzano ulteriormente in fibrille di amiloide e poi si aggregano in placche. La deposizione cerebrale diffusa di queste placche porta all'attivazione microgliale, al rilascio di citochine e ad una risposta infiammatoria complessiva. Questi fenomeni esitano in alterazioni sinaptiche e successivamente in perdita neuronale (Figura 2), fino

allo sviluppo di una grave atrofia cerebrale. I rilievi microscopici caratteristici sono proprio queste placche neuritiche e i grovigli neurofibrillari (Figura 3).

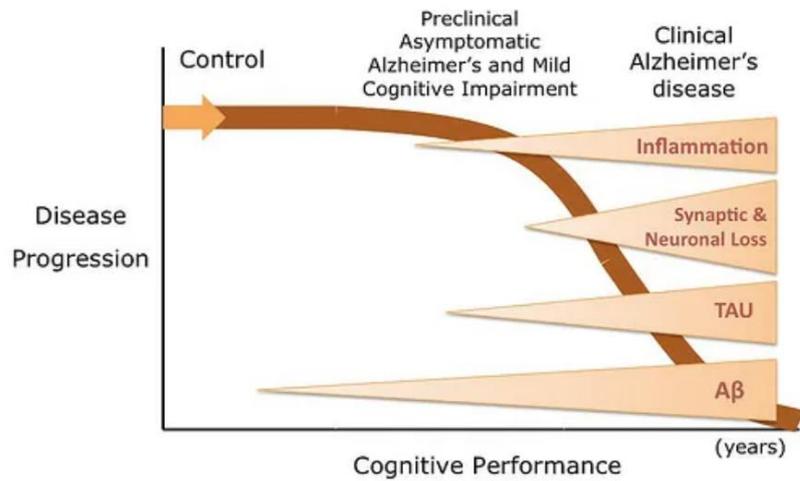


Figura 2. Progressione di AD. (*The Brain Plaques and Tangles That Cause Alzheimer's Disease, 2010*)

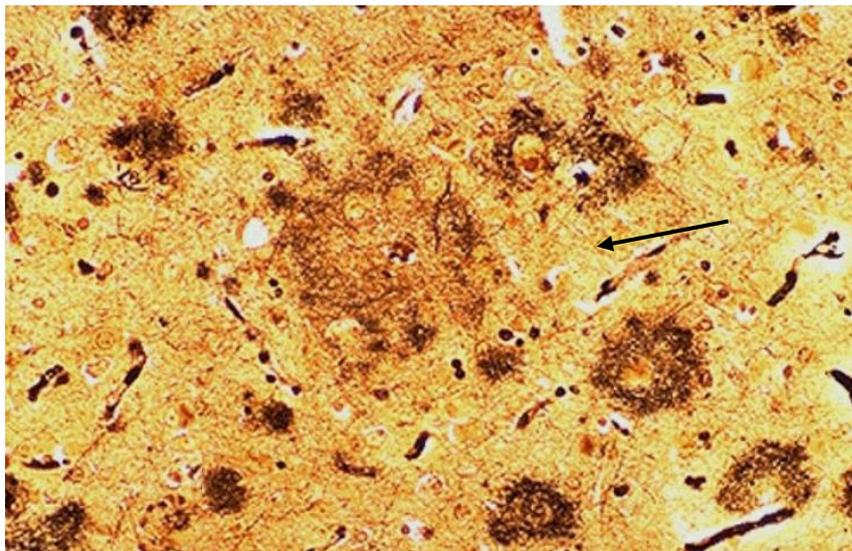


Figura 3. Placche di amiloide in preparato microscopico. (*CNS Pathology, University of Utah*)

Le placche di amiloide sono situate a livello extracellulare e, inizialmente, si sviluppano nella corteccia basale, temporale e orbitofrontale, per poi interessare progressivamente la neocorteccia, l'ippocampo, l'amigdala, il diencefalo e i gangli

basali. Questi aggregati di amiloide sembrano responsabili dell'innesco della formazione dei grovigli neurofibrillari, che sono composti per lo più da proteina tau iperfosforilata, e si trovano soprattutto nel locus coeruleus e nelle aree transentorina ed entorinale del cervello (Tiwari S et al., 2019). Queste lesioni sono rilevabili in quantità modeste durante il normale invecchiamento cerebrale, mentre dominano il quadro neuropatologico in corso di AD. Si tratterebbe di un processo molto lento, capace negli anni di innescare una serie di meccanismi non completamente chiariti culminanti appunto nella morte neuronale.

1.3 Il deficit cognitivo lieve (o 'Mild Cognitive Impairment', MCI)

Negli ultimi anni risulta sempre più importante l'individuazione di soggetti a rischio aumentato di sviluppare AD, stante il fatto che i nuovi trattamenti in studio, che meglio indagheremo più avanti, hanno maggiore probabilità di rallentare il processo neurodegenerativo agendo in una fase più precoce.

Il termine con cui spesso ci si riferisce a questo status prodromico è MCI, l'acronimo inglese che sta per *Mild Cognitive Impairment*, in italiano "deterioramento cognitivo lieve". Si tratta di una condizione clinica relativamente ampia, caratterizzata da una sfumata difficoltà in uno o più domini cognitivi, oggettivata da test neuropsicologici, tale però da non compromettere le normali attività quotidiane (come già accennato, *conditio sine qua non* per definire invece lo stato di demenza). (Tabella 1)

Tabella 1

Criteria clinici di diagnosi di MCI (Albert et al., 2011):
Evidenza di preoccupazione (da parte del paziente stesso o di un informatore) circa un cambiamento a livello cognitivo.
Evidenza di deficit in uno o più domini cognitivi. → La performance deve essere inferiore rispetto a quanto ci si aspetterebbe per l'età e l'educazione del paziente
Preservazione dell'indipendenza nelle abilità funzionali. → Il paziente MCI comunemente è più lento, meno efficiente e commette più errori nelle attività di vita quotidiana, ma generalmente mantiene la sua indipendenza funzionale
Il paziente non deve essere demente. → Le modifiche cognitive non devono essere tali da compromettere il funzionamento sociale e occupazionale del soggetto
È importante determinare se vi sia effettivamente evidenza oggettiva di declino cognitivo e di quale grado esso sia. → I punteggi ai test cognitivi di un paziente MCI sono tipicamente tra 1 e 1.5 deviazioni standard sotto la media di soggetti associati per età ed educazione
Criteria eziologici coerenti con diagnosi di MCI due to AD:
Esclusione cause vascolari, traumatiche e mediche di declino cognitivo
Evidenza di declino cognitivo longitudinale
Storia coerente con AD, compresi eventuali fattori genetici

Lo stadio di MCI in molti casi rappresenta uno stato di transizione tra la normalità cognitiva e lo sviluppo di AD e, in molti casi, il tempo di conversione è di parecchi anni (Elias et al., 2000). La percentuale dei pazienti MCI che convertono a malattia conclamata è molto variabile a seconda della coorte osservata: il tasso di conversione annuale varia dal 6% (Forlenza et al., 2010), al 10%–15% (Petersen et al., 1999), fino al 31% annuo (Bruscoli and Lovestone, 2004). Risulta quindi necessario

identificare variabili cliniche e demografiche in grado di predire con maggiore attendibilità la conversione.

Il declino cognitivo lieve può essere classificato anche in relazione alla funzione cognitiva deficitaria all'esordio dello stesso. Potremmo quindi avere:

- MCI amnesico (*amnestic mild cognitive impairment*, aMCI): deficit di memoria isolato;
- MCI non amnesico: deficit isolato in un dominio cognitivo diverso dalla memoria;
- MCI multidominio: deficit in più di una funzione cognitiva.

Il sottogruppo aMCI risulta il più correlato allo sviluppo di demenza, ma questa suddivisione non sembra determinante nel predire la possibilità di conversione più elevata ad AD piuttosto che ad altre forme di demenza (Fisher et al., 2007). La presenza di patologia vascolare, nella definizione di un paziente MCI, è particolarmente impegnativa da un punto di vista diagnostico, poiché l'AD coesiste frequentemente con la patologia vascolare, in particolare in età avanzata, ed entrambi possono contribuire alla disfunzione cognitiva, può essere quindi difficile determinare quale caratteristica patologica sia la causa principale deficit cognitivo.

Tra i più anziani (cioè quelli di età ≥ 90 anni) vi sono ulteriori difficoltà nel determinare l'eziologia del declino cognitivo. Ad oggi vengono utilizzati una serie di biomarker, in seguito meglio specificati e descritti, che possono aiutare nel determinare la probabilità che lo stato clinico di MCI sottenda ad un AD in fase precoce. (Tabella 2)

Tabella 2

Categoria diagnostica	Probabilità di eziologia AD	Aβ (PET o liquor)	Danno neuronale (tau, FDG, MRI)
MCI clinico	non informativo	indeterminata	indeterminata
MCI due to AD probabilità intermedia	intermedia	+	non testato
MCI due to AD alta probabilità	alta	+	+
MCI due to AD improbabile	bassa	-	-

1.4 Diagnosi di demenza dovuta ad AD

Gli attuali criteri diagnostici su cui poggia la diagnosi di AD sono stati pubblicati nel 2011 da Guy McKhann e sono noti con il nome di criteri NIA-AA (*National Institute on Aging – Alzheimer Association*). (Tabella 3)

Questi criteri hanno integrato la diagnosi clinica di base, che raccoglie le proprie evidenze dal colloquio clinico e dalla valutazione dei segni tipici della malattia, con la ricerca di biomarcatori oggettivi, definibili come parametri fisiologici, biochimici o anatomici misurabili in vivo in grado di riflettere specifiche caratteristiche legate al processo fisiopatologico che determina la malattia.

La presenza di biomarcatori aumenta il livello di certezza del clinico rispetto al fatto che la base dei sintomi clinici sia attribuibile ad un processo patofisiologico compatibile con AD.

Tabella 3. Criteri diagnostici per AD secondo il NIA-AA (McKhann et al., 2011)

<p>Definizione della condizione patologica di DEMENZA</p> <p>Sintomi cognitivi e/o neuropsichiatrici che:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferiscono con le abilità nel funzionamento lavorativo e nelle attività quotidiane; • rappresentano un declino rispetto al precedente livello di funzionamento e prestazione; • non sono spiegati da delirium o da disturbi psichiatrici maggiori; • causano compromissione cognitiva riferita dal paziente e da un <i>caregiver</i> ed oggettivata da una valutazione neuropsicologica. <p>Il disturbo cognitivo o comportamentale deve coinvolgere almeno 2 disordini tra:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) compromessa abilità di acquisire e ricordare nuove informazioni; b) deficit nella capacità di ragionamento e decision-making; c) compromissione delle abilità visuo-spaziali; d) alterazione del linguaggio; e) modificazioni nella personalità, nel comportamento e nella condotta.
<p>Demenza AD Probabile - Il paziente soddisfa i criteri per la Demenza ed in aggiunta presenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • esordio insidioso dei sintomi; • chiara storia di compromissione cognitiva progressiva; • evidenza di deficit cognitivi iniziali in una delle seguenti categorie: <ul style="list-style-type: none"> - <i>forma amnesica</i>: compromissione dell'apprendimento e richiamo di informazioni recenti e deficit in almeno un altro dominio cognitivo; - <i>forma non amnesica</i>: i) <i>linguistica</i>: difficoltà nel reperire le parole, associata a deficit in altri domini cognitivi; ii) <i>visuo-spaziale</i>: deficit nella cognizione spaziale (agnosia per gli oggetti, difficoltà nel riconoscere i volti, simultanagnosia ed alessia), associati a difficoltà in altri domini cognitivi; iii) <i>disesecutiva</i>: deficit nel ragionamento, giudizio e problem solving, associati a deficit in altri domini cognitivi. • non devono essere presenti disturbi cerebrovascolari concomitanti, infarti cerebrali multipli o severa iperintensità di segnale della sostanza bianca ad un esame di RM, caratteristiche tipiche della LBD, o della FTD o di altre patologie neurologiche o malattie mediche maggiori concomitanti che potrebbero spiegare il disturbo.
<p>Demenza AD Possibile - Il paziente soddisfa i criteri per la Demenza ed in aggiunta presenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • esordio improvviso e decorso atipico; • eziologia mista: sono soddisfatti i criteri per la demenza AD ma c'è evidenza di: <ol style="list-style-type: none"> a) malattia cerebrovascolare concomitante, definita da un pregresso ictus temporalmente correlato all'inizio del peggioramento della condizione cognitiva, oppure presenza di infarti multipli; b) caratteristiche della LBD, oltre alla demenza stessa; c) evidenza di un altro disturbo neurologico o non-neurologico concomitante, che potrebbe avere conseguenze sulle capacità cognitive.
<p>Probabile AD con evidenza dei processi fisiopatologici dell'AD</p> <p>Il paziente soddisfa i criteri per la Demenza AD Probabile e si riscontra la presenza di biomarker (proteina Tau nei grovigli neurofibrillari, placche senili e depositi di β-amiloide) che aumenta il livello di certezza della diagnosi perché individua il processo fisiopatologico caratterizzante l'AD.</p>
<p>Possibile AD con evidenza dei processi fisiopatologici dell'AD</p> <p>Il paziente soddisfa i criteri per una demenza non-AD ma presenta comunque i biomarker tipici del processo patologico dell'AD.</p>

1.5 Imaging

È importante sottolineare che gli studi di neuroimaging possono risultare normali in fase precoce. Il primo esame che solitamente viene proposto è la TC o la RM, a seconda della disponibilità della struttura e dell'età del paziente. Questi esami possono riportare reperti tipici di AD e rafforzare la diagnosi, ma sono anche fondamentali nell'escludere altre cause di demenza che potrebbero essere reversibili (Filippi M et al., 2012).

Ad oggi l'evidenza imaging più caratteristica di AD è l'atrofia dell'ippocampo. È ormai ben documentato, sia dai dati imaging che da ricerche condotte su lesioni

cerebrali, che l'ippocampo e le regioni limitrofe svolgano un ruolo critico nella codifica, nell'immagazzinamento e nel recupero delle informazioni episodiche (Simons et al., 2003). I lobi temporali mediali sembrano quindi colpiti precocemente (Fox et al., 1996), ma altre reti neurali potrebbero risultare deficitarie in fasi ancora precedenti di malattia. Sono in studio correlazioni tra i deficit di memoria e alterazioni in altre aree, come atrofia di regioni frontali e parietali, assottigliamento corticale e alterazioni della sostanza bianca. Nel corso della progressione della malattia l'atrofia delle strutture temporali mediali responsabili delle funzioni mnesiche si fa sempre più marcata e diviene evidente un'atrofia corticale diffusa, più significativa a livello delle regioni posteriori.

Gli studi di imaging funzionale (*¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography*, FDG-PET) confermano la stessa linea mostrando ipometabolismo a livello della corteccia temporo-parietale posteriore (Small et al., 1999). La PET può essere usata anche per identificare la presenza di amiloide fibrillare nell'encefalo e la positività alla PET amiloide sta diventando uno dei requisiti principali nell'ammissione di un paziente in trial farmacologici per l'AD. È da sottolineare che continuano ad esserci molti limiti interpretativi che condizionano l'uso della PET nella valutazione clinica di routine. Sebbene infatti il riscontro di amiloide alla PET sia tipico della maggior parte degli individui affetti da AD, molti soggetti anziani asintomatici presentano una PET positiva, e la possibilità che questi progrediscono ad AD è ancora oggi oggetto di studio. Da pochi anni è iniziato l'uso della PET con tracciante specifico per la proteina Tau fosforilata (Tau-PET). Si tratta di un esame ancora poco diffuso a livello clinico e più sfruttato a fini di ricerca, ma potenzialmente molto promettente in quanto ha presentato un'ottima accuratezza nel discriminare l'AD dalle altre malattie neurodegenerative (Ossenkoppele R et al., 2018).

1.6 Il sistema AT(N)

Nel tentativo di dare una definizione biologica di AD, il NIA-AA nel 2018 fornisce direttive precise per uniformare il più possibile la popolazione che rientra nello spettro del *continuum* AD (Jack CR Jr et al. 2018). La malattia viene definita sulla base di specifici processi patologici, discostandosi dall'approccio basato sull'osservazione clinica e funzionale. L'obiettivo consiste nel fornire indicatori oggettivi di classificazione di AD ai ricercatori che si occupano dello studio della patofisiologia della malattia e della conduzione di *clinical trial*. Questo nuovo quadro teorico definisce la malattia sulla base della presenza in vivo di specifiche proteine tossiche, individuate mediante analisi biochimica o metodiche di neuroimaging.

Viene così definito e integrato lo schema AT(N), che riconosce tre gruppi generali di biomarcatori in base alla natura del processo patologico che ciascuna misura.

(Tabella 4)

Tabella 4. I biomarker AT(N) (Jack CR Jr et al. 2018).

AT(N) biomarker grouping
A: Aggregated A β or associated pathologic state CSF A β_{42} , or A β_{42} /A β_{40} ratio Amyloid PET
T: Aggregated tau (neurofibrillary tangles) or associated pathologic state CSF phosphorylated tau Tau PET
(N): Neurodegeneration or neuronal injury Anatomic MRI FDG PET CSF total tau

Abbreviations: A β , β amyloid; CSF, cerebrospinal fluid.

- I biomarcatori delle placche di β -amiloide (etichettati "A") sono la PET amiloide positiva e la bassa quota di amiloide nel liquor.
- I biomarcatori di tau (etichettati "T") sono elevata tau fosforilata (P-tau) nel liquor e tau PET positiva.

- I biomarcatori di neurodegenerazione o di lesione neuronale (etichettati "(N)") sono elevata tau nel liquor, ipometabolismo alla FDG-PET e atrofia visibile alla RM.

Una visione ampiamente diffusa è che i biomarcatori di amiloide rappresentino la prima prova di AD in individui viventi (Bateman RJ et al., 2012). Tuttavia, sia i depositi di amiloide che di tau sono necessari per soddisfare i criteri neuropatologici per l'AD (Montine TJ et al., 2012), il che suggerisce che entrambi dovrebbero essere presenti per applicare l'etichetta "Malattia di Alzheimer" in una persona vivente.

Un individuo con un biomarcatore A positivo e con un normale biomarcatore T è considerato *Alzheimer's pathologic change*. Il termine *Alzheimer's disease* sarebbe applicato se anche il T fosse positivo. *Alzheimer's pathologic change* e *Alzheimer's disease* non sono considerati entità separate, bensì fasi precedenti e successive del *continuum* di AD. (Tabella 5)

Queste definizioni sono applicate indipendentemente dai sintomi clinici. Funzionano ugualmente bene in tutto lo spettro della malattia: dall'esordio precoce a quello in età avanzata, dalle fasi sintomatiche tipiche a quelle atipiche. I biomarcatori di neurodegenerazione, così come i sintomi cognitivi, non sono specifici per l'Alzheimer e vengono utilizzati solo per stadiare la severità della malattia.

Tabella 5. Biomarker AT(N) e AD continuum (Jack CR Jr 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	

Queste direttive sono esclusivamente per uso di ricerca e potrebbero aiutare nella comprensione della patofisiologia e nella programmazione di *trial* che abbiano come bersaglio i substrati biologici della patologia, permettendo di studiarla in fasi precoci in assenza di sintomi clinici. Diversamente, il loro utilizzo in contesti clinici di routine sarebbe prematuro e, secondo gli stessi autori, inappropriato.

1.6 Management del paziente

La valutazione di un possibile AD richiede la raccolta di un'accurata anamnesi, un esame cognitivo e neurologico.

La storia clinica risulta lo strumento diagnostico più importante e dovrebbe essere ottenuta sia dal paziente che da un familiare stretto o da un amico. Mentre alcuni pazienti intercettati dal medico in una fase precoce di malattia sono in grado di

raccontare la loro percezione di un personale deterioramento cognitivo, altri, in fasi più avanzate, nemmeno lo realizzano (anosognosia), ed è per questo fondamentale che ci sia sempre una persona che accompagni il paziente alla visita, che possa integrare la storia medica e descrivere lo spettro dei sintomi. Grazie all'anamnesi il medico dovrebbe caratterizzare la natura, la gravità e il decorso dei cambiamenti cognitivi. È molto importante indagare la presenza di condizioni mediche che potrebbero aver generato tale declino cognitivo, compresi i fattori di rischio vascolari, neurologici e iatrogeni. L'indagine della storia familiare potrebbe portare alla luce episodi di demenza ad esordio giovanile (< 65 anni) nei parenti di primo grado, suggerendo rare forme genetiche ereditarie di demenza.

L'esame cognitivo completa le informazioni dedotte dall'anamnesi e analizza direttamente la presenza, la gravità e la natura dei deficit, servendosi del giudizio del clinico e di test neuropsicologici, che devono sempre tener conto della natura culturale, linguistica ed educativa del soggetto.

Il Mini-Mental State Examination, o MMSE (Folstein et al., 1975), è un test neuropsicologico spesso utilizzato come strumento di screening nell'indagine di soggetti con sospetta demenza. Il punteggio totale è compreso tra un minimo di 0 ed un massimo di 30 punti. Un punteggio uguale o inferiore a 18 è indice di una grave compromissione delle abilità cognitive, tra 18 e 24 è indice di una compromissione da moderata a lieve, un punteggio pari a 25 è considerato borderline e da 26 a 30 è indice di normalità cognitiva. Questo test è stato sviluppato più di quattro decenni fa. È poco sensibile alla presenza di lieve deterioramento cognitivo e non valuta a fondo i settori della funzione esecutiva, delle competenze linguistiche di livello superiore e del processamento visuospatiale.

Un altro test neuropsicologico molto rapido e pratico è il *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), usato sempre più comunemente come strumento di screening in pazienti con sospetto declino cognitivo. Il MoCA test permette di verificare diverse aree funzionali: attenzione, concentrazione, funzioni esecutive, memoria, linguaggio, abilità visuo-costruttive, astrazione, calcolo e orientamento. Richiede circa 10-15 minuti per essere somministrato ed è più sensibile del MMSE nel rilevare un declino cognitivo lieve (Pinto T. et al., 2019). In questo caso è da indagare per demenza un soggetto con punteggio inferiore a 24.

La *Clinical Dementia Rating* (CDR) è invece una scala numerica utilizzata per quantificare la gravità di una demenza (Morris et al., 1993). La valutazione richiede l'esecuzione di un'intervista, somministrata il più delle volte da un medico, che valuta la performance cognitiva e funzionale del paziente in sei aree: la memoria, l'orientamento, il giudizio e la soluzione dei problemi, le attività sociali, la casa, il tempo libero e la cura personale. I punteggi di ciascuna di queste aree vengono combinati per ottenere un punteggio composto che varia da 0 a 3: CDR 0 paziente normale, CDR 0.5 demenza dubbia, CDR 1 demenza lieve, CDR 2 demenza moderata, CDR 3 demenza grave.

Entrando nel merito di test neuropsicologici più specifici e accurati, da riservare ad un'analisi di secondo livello, diversi sono gli strumenti di cui ci si può avvalere.

Il Trail Making Test (TMT) viene utilizzato nella demenza per valutare la capacità di pensare, ragionare e ricordare. Il TMT ha due parti che vengono denominate *Trail Making Test Part A* e *Trail Making Test Part B*. È un test a tempo e l'obiettivo è quello di completare gli esercizi con precisione e il più rapidamente possibile. Nel *TMT A* si ha un foglio in cui vengono disegnati in ordine casuale dei cerchi con scritti dentro i numeri dall'1 al 15. Il compito di chi somministra il test è quello di iniziare con il

numero 1 e disegnare una linea da quel cerchio al cerchio con il numero 2 al cerchio con il 3, ecc. Il paziente continua a collegare i cerchi in ordine numerico fino a raggiungere il numero 25. Nel *TMT B* si ha invece un foglio con 24 cerchi disegnati, in questo caso metà dei cerchi ha i numeri 1-12 e l'altra metà contiene le lettere A-L. La persona che fa il test ha il compito più difficile di tracciare una linea da un cerchio all'altro in ordine crescente; tuttavia, egli deve alternare i cerchi con i numeri a quelli con le lettere. Quindi l'ordine sarà: 1-A-2-B-3-C-4-D e così via. Lo score dipende dal tempo necessario per completare il test. Se una persona commette un errore, non c'è alcuna modifica nel punteggio, se non che il suo tempo di completamento diventa più lungo poiché la persona deve tornare al cerchio in cui ha commesso l'errore (Bowie et al., 2006).

Lo Stroop Color and Word Test (SCWT) valuta la capacità di inibire l'interferenza cognitiva, che si verifica quando l'elaborazione di una funzione di stimolo influisce sull'elaborazione simultanea di un altro attributo dello stesso stimolo (Stroop, 1935). Nella versione più comune della SCWT, originariamente proposta da Stroop nel 1935, i soggetti sono tenuti a leggere tre tabelle diverse il più velocemente possibile. Due di esse rappresentano la "condizione congrua" in cui i partecipanti sono tenuti a leggere i nomi dei colori stampati in inchiostro nero e a nominare diverse chiazze di colore. Al contrario, nella terza tabella, i nomi dei colori vengono stampati in un inchiostro di un colore incoerente (ad esempio la parola "rosso" è stampata con inchiostro verde). In questa condizione incongrua, i partecipanti sono tenuti a nominare il colore dell'inchiostro invece di leggere la parola. In altre parole, i partecipanti sono tenuti a svolgere un'attività meno automatizzata (cioè, nominare il colore dell'inchiostro) inibendo al contempo l'interferenza derivante da un compito più automatizzato (cioè la lettura della parola; MacLeod and Dunbar, 1988; Ivnik et al.,

1996). Questa difficoltà nell'inibire il processo più automatizzato è chiamata effetto Stroop.

Il *Digit Symbol Test* misura la velocità di elaborazione, la memoria di lavoro, l'elaborazione visuospatiale e l'attenzione. Vengono fornite 9 coppie di cifra-simbolo (ad esempio 1/-, 2/⊥ ... 7/Λ, 8/X, 9/=). Vi sono poi una serie di cifre scritte sotto e il soggetto dovrebbe annotare il simbolo corrispondente sotto ad ognuna di queste il più velocemente possibile, usando come traccia le coppie presenti in cima al foglio. Viene misurato il numero di simboli corretti entro il tempo consentito (ad esempio 90 o 120 secondi).

Il Corsi Span and the Digit Span tests. Per Span s'intende la quantità di informazioni visuo-spaziali che il paziente riesce a trattenere nella memoria a breve termine per poi riprodurla.

Il Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) misura lo span di memoria immediata e fornisce una valutazione sull'apprendimento. Il test consiste di 5 presentazioni, con rievocazione, di una lista di 15 parole. La ritenzione può essere esaminata dopo 30 minuti, dopo ore o dopo giorni.

Il Babcock Story Recall Test si usa per la valutazione della memoria verbale a breve e a lungo termine. Al soggetto vengono letti diversi racconti e lui alla fine di questi deve ripetere tutto ciò che ricorda.

1.8 Trattamento

A fronte dei diversi dati strumentali e patologici di cui oggi siamo in possesso appare chiaro che il meccanismo patologico alla base di AD porti in via finale alla morte neuronale, interessando progressivamente diverse regioni cerebrali.

I trattamenti sintomatici disponibili, come gli Inibitori della colinesterasi e la Memantina, hanno una lieve efficacia nel miglioramento della qualità di vita, ma non sono in grado di modificare il decorso della malattia.

Nessun trattamento attualmente utilizzato risulta essere “*disease modifying*”, in quanto non in grado di supplire in alcun modo ad una perdita di neuroni. La strada più verosimilmente percorribile sembra quindi quella di tentare di agire prima che sia avvenuta la morte neuronale massiva, con l’obiettivo di rallentare il più possibile il progredire della malattia. (Figura 4)

Ad oggi l’idea terapeutica, matrice di numerosi trial in corso, è quella di agire direttamente sull’amiloide, riducendone l’accumulo tramite l’utilizzo di anticorpi monoclonali in grado di diminuirne la quantità presente a livello cerebrale.

È proprio all’epoca della stesura di questo elaborato che è in corso di registrazione presso la *Food and Drug Administration* (FDA) il primo *disease modifying drug*, ovvero Aducanumab, un anticorpo monoclonale che bersaglia aggregati di β -amiloide nel parenchima cerebrale (Sevigny et al., 2016). Il farmaco è stato sviluppato nel Marzo 2019 e, nonostante dai primi dati sembrasse probabile che non avrebbe soddisfatto gli *end point* clinici primari, nell’Ottobre 2019 la casa farmaceutica produttrice ha sorprendentemente proposto nuove analisi che dimostravano una riduzione del declino cognitivo nei pazienti trattati con AD in fase precoce.

EMERGE (1.638 pazienti) e ENGAGE (1.647 pazienti) sono stati studi multicentrici di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppo parallelo, progettati per valutare l’efficacia e la sicurezza di due regimi di dosaggio di Aducanumab. L’obiettivo primario degli studi era quello di valutare l’efficacia delle dosi mensili di Aducanumab rispetto al placebo nel ridurre il deficit cognitivo e funzionale

misurato dalle variazioni del punteggio Clinical Dementia Rating Sum of Boxes (CDR-SB). (Cedarbaum JM et al., 2013). Gli obiettivi secondari erano valutare l'effetto delle dosi mensili di Aducanumab rispetto al placebo sul declino clinico misurato da diversi test neuropsicologici, quali MMSE, *Assessment Scale-Cognitive Subscale 13 Items* (ADAS-Cog 13) e *Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory Mild Cognitive Impairment Version* (ADCS-ADL-MCI). Questi studi sono stati interrotti il 21 marzo 2019, a seguito dei risultati di un'analisi di monitoraggio dei dati che ha indicato l'improbabilità di soddisfare gli end point primari. Questo tipo di analisi è comune nei grandi studi clinici e utilizza modelli statistici per tentare di prevedere l'esito degli studi sulla base di una serie di ipotesi e criteri pre-specificati. A seguito dell'interruzione di EMERGE e ENGAGE, sono diventati disponibili ulteriori dati di questi studi che hanno portato ad ampliare il *dataset*, che quindi includeva un totale di 3.285 pazienti, 2.066 dei quali hanno avuto l'opportunità di completare tutti i 18 mesi di trattamento. Una nuova analisi approfondita ha mostrato un risultato diverso da quello previsto precedentemente. In particolare, ha mostrato che EMERGE risultava statisticamente significativo sull'endpoint primario pre-specificato ($P=0,01$). Si tratta della prima volta in cui uno studio di fase 3 ha dimostrato che la clearance della β -amiloide aggregata può ridurre il declino clinico di AD.

In EMERGE, che ha raggiunto il suo endpoint primario in questa citata nuova analisi, i pazienti trattati con Aducanumab ad alta dose hanno mostrato una significativa riduzione del declino cognitivo clinico rispetto al basale nei punteggi CDR-SB a 78 settimane (23% rispetto al placebo, $P=0,01$). In EMERGE, i pazienti trattati con Aducanumab ad alta dose hanno anche mostrato una costante riduzione del declino clinico misurato dagli endpoint secondari: MMSE 15% rispetto al placebo, $P=0,06$, ADAS-Cog 13 27% contro placebo, $P=0,01$ e ADCS-ADL-MCI 40% vs placebo,

P=0.001. L'imaging della deposizione di amiloide in EMERGE ha dimostrato che il carico della placca amiloide è stato ridotto con Aducanumab a bassa e alta dose rispetto al placebo a 26 e 78 settimane (P<0.001). Ulteriori dati dei livelli di tau nel liquido cerebrospinale supportano questi risultati clinici. In entrambi gli studi, gli eventi avversi più comunemente segnalati sono stati anomalie imaging da edema correlato all'amiloide (ARIA-E) e cefalea. La maggior parte dei pazienti con ARIA-E, generalmente risolti entro 4-16 settimane, non ha avuto sintomi durante l'episodio nè sequele cliniche a lungo termine.

Se approvato, Aducanumab diventerebbe la prima terapia potenzialmente in grado di rallentare la progressione dell'Alzheimer. È da questa possibilità che nasce la necessità di spingere il mondo della ricerca a studiare marcatori clinici e strumentali che, con minore invasività possibile, siano in grado di intercettare quei soggetti in fase prodromica di malattia che, tramite un trattamento tempestivo, potrebbero non sviluppare la clinica della demenza. La sfida è identificare questi individui in una fase sempre più precoce.

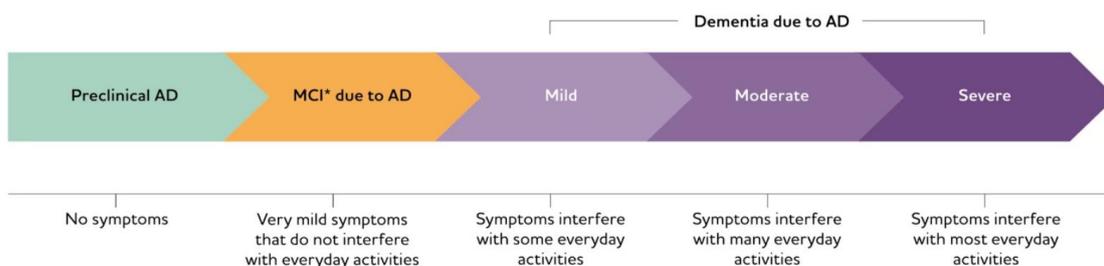


Figura 4. Il continuum di AD. Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2020

1.9 La necessità di una diagnosi precoce: le alterazioni mnesiche e i loro correlati fisiopatologici nella AD

Le modificazioni cognitive nell'AD esordiscono spesso con una compromissione della funzione mnesica, ma non sono colpiti allo stesso modo tutti i tipi di memoria in tutti i pazienti. Come abbiamo evidenziato, questi disturbi sono tra i primi sintomi di questa patologia, quindi la loro relazione con i dati imaging risulta molto importante nella ricerca di biomarcatori attendibili. La memoria è la capacità di codificare, conservare, consolidare, immagazzinare e infine rievocare informazioni ed esperienze derivate dall'ambiente e dall'attività di pensiero. Esistono diverse forme di memoria ed è importante definirle per essere più precisi nella correlazione tra funzione e regione cerebrale responsabile.

La memoria esplicita o dichiarativa è quella che sembra primariamente colpita in AD nella maggior parte dei casi. Si tratta della forma di memoria accessibile alla consapevolezza e si suddivide a sua volta in:

- memoria semantica: contiene le informazioni relative al nostro patrimonio di conoscenze (significato delle parole, regole grammaticali e sintattiche, regole di calcolo ecc.), indipendenti da un contesto temporale o spaziale; un deficit di fluency verbale semantica può essere tra i primi sintomi di malattia. (Taler et al., 2008). Può diminuire il linguaggio espressivo, cioè si possono usare le parole disponibili piuttosto che la parola più ovvia. Per esempio, un ascensore diventa "*quel su giù, su giù, su giù*". Possono anche essere presenti deficit nel linguaggio ricettivo, che invece è il contrario: descrive il concetto a cui si connette la parola che sentiamo. Per esempio, il soggetto sente nominare la parola forchetta ma non la connette all'oggetto forchetta. Questi due tipi di uso della lingua non cambiano allo stesso modo, qualcuno potrebbe infatti avere

grandi cambiamenti nel linguaggio espressivo e nessun cambiamento in quello ricettivo o viceversa.

- memoria episodica: contiene ricordi coscienti di esperienze passate. Attiva l'ippocampo, ma anche la corteccia prefrontale, il giro anteriore del cingolo, la regione del cuneo e precuneo e la corteccia parietale inferiore. Un deficit di memoria episodica è considerato il sintomo più tipicamente associato ad AD e per questo la sua valutazione tramite test neuropsicologici si è storicamente dimostrata particolarmente utile in fase preclinica di malattia. (Small et al., 1997)

L'attività funzionale della memoria esplicita è in rapporto con il fattore temporale e si distingue in:

- memoria a breve termine: ha la possibilità di richiamare un'informazione immediatamente dopo la sua presentazione; ha una capacità limitata, rappresenta uno stadio in cui l'informazione viene temporaneamente ritenuta, in rapporto all'attenzione e al significato emotivo per il soggetto. Essa consente di integrare i dati raccolti con i ricordi dell'esperienza e con le informazioni che continuano ad affluire dall'esterno, realizzando la funzione definita come memoria di lavoro (*working memory*), consentendo una continuità temporale e spaziale tra l'esperienza passata e l'azione attuale.

La memoria di lavoro è primariamente coinvolta nelle funzioni esecutive: attività rivolte alla risoluzione di nuovi problemi, alla capacità di identificare nuovi obiettivi, a modificare se necessario i propri piani, alla modificazione del comportamento in base alla situazione ambientale, all'organizzazione di nuovi schemi per un nuovo comportamento. Questo tipo di attività è molto

frequentemente interessato nelle fasi iniziali di demenza, ma spesso erroneamente attribuiti all'invecchiamento.

- memoria a lungo termine: è in grado di richiamare l'informazione dopo un lungo intervallo di tempo e possiede una capacità di immagazzinamento molto vasta.

La memoria implicita è invece la possibilità di apprendimento inconsapevole di attività e abilità pratiche. I fattori alla base della memoria implicita sono: il condizionamento, l'innesco visuo-spaziale e verbale e la memoria procedurale, che è responsabile della ritenzione di informazioni sul modo di procedere in diverse situazioni, non può essere evocata coscientemente ma solo con l'esecuzione della determinata procedura (es. guidare l'auto, andare in bici). Questo tipo di memoria è in genere colpita più tardivamente in corso di AD.

Come già accenato circa il 20% dei pazienti si presenta invece con deficit non mnesici e tra questi ricordiamo:

- deficit di attenzione: l'individuo diventa progressivamente più distraibile e ha difficoltà nel prestare attenzione e nel fare più cose contemporaneamente;
- deficit nelle funzioni esecutive: diventa più difficile svolgere attività come pianificare, organizzare e prendere decisioni;
- deterioramento della cognizione sociale: con il fenomeno della demenza c'è spesso un cambio nel comportamento sociale di una persona, c'è meno filtro tra pensieri, sentimenti e azioni.
- sintomi depressivi, irritabilità e scarsa consapevolezza delle difficoltà di memoria sono molto comuni (Murray et al., 2012)

Alla luce del fatto che non tutti i pazienti presentino deficit di memoria episodica all'esordio di malattia, è necessario approfondire altri elementi clinici suggestivi di una

fase prodromica. Coorti di pazienti più ampie, confronto di biomarcatori di imaging e inclusione di batterie neuropsicologiche più dettagliate sono fondamentali per valutare i molteplici aspetti della memoria e degli altri domini cognitivi col fine di comprendere meglio il deficit dell'AD precoce, tentando di unificare i diversi pattern di deterioramento possibili ed estendendo la possibilità di diagnosi anticipata ad un gruppo di pazienti più ampio. Mentre nei decenni si è visto crescere rapidamente il materiale di ricerca dedicato a studiare la memoria episodica, solo nell'ultimo ventennio sono iniziati a comparire lavori che trattassero di un nuovo e interessante scenario, cioè quello della memoria prospettica, che anche noi in questo lavoro ci proponiamo di investigare.

1.10 La memoria prospettica

La memoria prospettica (PM) si riferisce al processo di ricordare e mantenere un'intenzione per poi recuperarla ed eseguirla al momento giusto nel futuro.

Questo meccanismo richiede, in ordine, la pianificazione iniziale, la formazione di un'intenzione, la decisione di metterla in atto al verificarsi di un determinato trigger, il riconoscimento successivo del trigger e il ricordo della sua intenzione associata e, infine, l'esecuzione di questa intenzione in coordinamento con l'attività in corso (Marsh et al., 2002).

Si tratta quindi di una funzione cognitiva che racchiude in sé sia funzioni mnesiche che esecutive e sembra potenzialmente molto completo e sensibile come marcatore di un declino cognitivo ad uno stadio molto precoce (Huppert et al., 2000, Van den Berg et al., 2012).

In accordo con teorie di Einstein & McDaniel (1990) tutte le attività di memoria prospettica coinvolgono due componenti: una componente puramente prospettica, tesa

al futuro, e una che è essenzialmente una forma di memoria retrospettiva. Mentre la prima implica la capacità di ricordarsi che qualcosa dovrebbe essere fatto, la componente retrospettiva include il contenuto dell'azione che dovrebbe essere eseguita.

Un *task* di memoria prospettica può essere messo in atto al verificarsi di un trigger di natura diversa, che può essere il cosiddetto “momento giusto” (PM basata sul tempo) oppure l’occorrenza di un determinato evento esterno (PM basato su eventi).

La memoria prospettica è essenziale per lo svolgimento di attività quotidiane come ricordare di spegnere il cellulare in un cinema o di fermarsi per fare la spesa mentre si torna a casa dal lavoro, ma anche di attività fondamentali per la sopravvivenza e per la qualità di vita, come ricordarsi di prendere le medicine. I task di memoria prospettica che ci troviamo a performare nella vita di tutti i giorni sono diversi tra loro e spesso richiedono di ricordarci di mettere in atto l’intenzione predefinita mentre siamo assorbiti da un altro compito impegnativo.

Secondo la *multiprocess theory* di McDaniel & Einstein, 2000, alla base del recupero dell’intenzione pianificata ci sarebbero meccanismi qualitativamente diversi a seconda del contesto e delle inclinazioni comportamentali personali.

Il primo meccanismo, il cosiddetto “*top down*”, potrebbe prevedere l’impegno volontario da parte del soggetto di prestare attenzione (*executive-guided monitoring*) per aumentare la probabilità di cogliere il trigger e successivamente di mettere in atto l’intenzione prefissata. L’altro processo che potrebbe verificarsi è invece il “*bottom up*”; il ricordo prospettico dipenderebbe da processi relativamente automatici, il che sembra corrispondere all'impressione soggettiva che a volte l'azione prevista "mi viene in mente", innescata da segnali che sono stati associati all'intenzione, ma per il quale non sia stata attivata un'attenzione sostenuta.

Sulla scia di queste idee sono stati condotti studi di risonanza magnetica funzionale che forniscono prove critiche sull'esistenza di due percorsi neurali alla base di compiti di memoria prospettica, con ogni via che emerge in circostanze diverse. (McDaniel et al., 2013)

In un caso il verificarsi del compito di memoria prospettica reclutava un'attività sostenuta in aree di controllo dell'attenzione, come la corteccia prefrontale anteriore; nell'altro si verificava un'attività puramente transitoria nelle regioni cerebrali parietali e ventrali associate alla cattura dell'attenzione, al rilevamento del bersaglio e al recupero episodico.

Queste teorie rendono sicuramente il concetto di memoria prospettica più ampio e laborioso e, se da un lato ne rendono più difficile la piena comprensione, dall'altro fanno pensare che proprio in ragione della sua complessità possa trattarsi di un buon parametro per la rilevazione di deterioramento cognitivo iniziale. Infatti, essendo un *task* di memoria prospettica sostenuto da così tante componenti, in via teorica la compromissione anche lieve di solo una di queste implicherebbe il mancato compimento della funzione.

In sintesi, conducendo un'analisi neuropsicologica tesa ad individuare un deficit di memoria prospettica potrebbero essere rilevati deficit sia dovuti al fallimento di circuiti mnesici che esecutivi ed entrambi potrebbero essere la prima spia di un deterioramento cognitivo dovuto ad AD.

Negli ultimi anni questo tipo di memoria è stata un argomento caldo nella ricerca clinica e un suo deficit è stato riportato nel *setting* degli *amnesic mild cognitive impairment* (aMCI) (Costa et al., 2011; Kinsella et al., 2018) e nello stadio *MCI due to AD* (MCI-AD).

In pazienti aMCI, sia i deficit prospettici che retrospettivi della memoria sembrano essere alla base della compromissione della memoria prospettica (Costa et al., 2011), ma la base neurale che ne sostiene il funzionamento è complessa e poco compresa.

Nei soggetti sani diverse regioni cerebrali sono state implicate nella rete alla base del funzionamento della memoria prospettica come è emerso in seguito a lesioni cerebrali (Burgess et al., 2001; Umeda et al., 2011), MRI funzionale (Den Ouden et al., 2005; Gilbert, 2011; McDaniel et al., 2013; Poppenk et al., 2010; Reynolds et al., 2009) e studi di H₂¹⁵O-PET di perfusione (Burgess et al., 2003, 2001; Okuda et al., 2007, 1998), come rivisto da Cona et al. (2015). Queste includono:

- I) la corteccia prefrontale anteriore (aPFC, soprattutto l'area 10 di Brodmann, BA10), consistentemente attivata durante l'intero processo di memoria prospettica (Burgess et al., 2000; McDaniel et al., 2013; Umeda et al., 2011);
- II) il lobo temporale mediale (MTL), implicato nel recupero di un'azione o nel riconoscimento di uno spunto (Okuda et al., 2007; Poppenk et al., 2010);
- III) i lobi parietale e occipitale, in cui possono essere rispettivamente collocate l'attenzione verso lo stimolo esterno e la rappresentazione del segnale di memoria prospettica;
- IV) la corteccia dell'insula, che ha un ruolo centrale nell'individuare i più rilevanti stimoli (interni o esterni) per guidare i pensieri e il comportamento (Cona et al., 2015);
- V) lo striato, implicato nella working memory e nella percezione del tempo (Cona et al., 2015; Coull, 2015).

Alcune condizioni neurodegenerative, come l'AD, sono state considerate disordini da disfunzione della rete neurale, in cui i cambiamenti neuropatologici concorrono alla distruzione della connettività in diverse aree cerebrali (Badhwar et al., 2017).

2. Scopo del lavoro

In virtù della sua complessità, la memoria prospettica potrebbe essere un buon parametro di rilevazione di deterioramento cognitivo lieve. Infatti, essendo questa il risultato di una delicata sinergia tra componenti mnestiche ed esecutive, la compromissione anche lieve di solo una di queste potrebbe determinare il mancato compimento del meccanismo. Così facendo si avrebbe l'opportunità di cogliere due dei deficit più frequentemente presenti nell'AD agli arbori studiando apparentemente un campo unico.

Precedenti studi PET (Chetelat et al., 2003) e fMRI (Poettrich et al., 2009; Rombouts et al., 2005) in pazienti con aMCI hanno rivelato che una disfunzione nella rete neurale che comprenda il lobo temporale mediale, il precuneo e il cingolato posteriore, così come la corteccia retrospleniale, può essere alla base del deficit di memoria dichiarativa.

Allo stesso modo, la rete neurale che sostiene la memoria prospettica potrebbe anche essere interrotta nei pazienti con AD ad uno stadio prodromico rispetto agli anziani sani.

Nell'AD è stata dimostrata una positiva associazione tra la performance di memoria prospettica e lo spessore corticale a livello delle regioni parietale, frontale, laterale temporale e occipitale (Dermody et al., 2016), così come una positiva associazione con il volume ippocampale in MCI-AD (Nurdal et al., 2020) ma, da quello che sappiamo, ad oggi nessuno studio si è specificamente concentrato sullo studio della rete neurale funzionale alla base della memoria prospettica allo stadio MCI-AD.

Lo scopo di questo lavoro è quello di approfondire la nostra conoscenza sulle basi neurali funzionali della memoria prospettica nello stadio più precoce di AD.

Per fare ciò abbiamo investigato i correlati metabolici cerebrali della memoria prospettica ricorrendo all'utilizzo di FDG-PET in pazienti MCI-AD comparati con controlli sani.

3. Materiali e metodi

3.1 Pazienti

Con l'obiettivo di svelare i correlati metabolici cerebrali e le reti sottostanti la memoria prospettica nell'AD prodromico abbiamo selezionato retrospettivamente una coorte di 18 pazienti con MCI-AD in accordo ai criteri NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association) (Albert et al., 2011). Questi soggetti erano stati sottoposti ad una valutazione non routinaria della memoria prospettica da Gennaio 2013 a Dicembre 2018. Sono stati estratti dal nostro database di 365 pazienti diagnosticati come MCI-AD nello stesso lasso di tempo.

Ai tempi del loro primo workup diagnostico erano stati sottoposti ad una valutazione neurologica, ad un MMSE e ad una batteria estesa di test neuropsicologici.

Tutti i pazienti avevano un deficit in due o più test neuropsicologici ma, stando sia all'anamnesi clinica che ai risultati dei questionari formali, conservavano la capacità di svolgere le attività della vita quotidiana e strumentale.

La *clinical dementia rating scale* (CDR) era 0,5 in tutti i pazienti, così da rispettare i criteri MCI (Petersen et al., 2009).

Gli esami ematochimici e l'MRI cerebrale sono stati effettuati con lo scopo di escludere cause non degenerative del deficit cognitivo.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a FDG-PET all'inizio dello studio.

La diagnosi di MCI-AD è stata rafforzata dalla valutazione dei biomarker.

Sei pazienti avevano evidenza di atrofia di entrambi i lobi temporali mediali all'MRI e di ipometabolismo a livello temporo-parietale posteriore all'FDG-PET (probabilità intermedia di AD), mentre i restanti 12 avevano anche evidenza di amiloidosi cerebrale alla PET con marcatore di amiloide (18F-Florbetapir; AmyvidLilly) (alta probabilità di AD).

Dieci dei diciotto pazienti convertirono a AD tipica dopo una media di 2.5 ± 1.0 anni dall'inizio dello studio (range 0.5-3.5 anni), mentre gli altri 8 (di cui 6 pazienti con alta probabilità) rimasero allo stadio MCI all'ultima visita di follow-up disponibile (3.8 ± 2.6 anni, range 0.5-6.8 anni).

Un gruppo di soggetti di controllo sani (HC) è stato selezionato tra i nostri database e includeva 23 volontari sani associati per età, sesso ed educazione ai pazienti MCI-AD, i quali sono stati sottoposti alla stessa valutazione dei pazienti MCI-AD, eccetto per la PET con marcatore dell'amiloide. La condizione di salute è stata attentamente verificata per mezzo di anamnesi generale ed esame clinico e i pazienti sono risultati cognitivamente normali (MMSE>26, CDR 0) e con un workup diagnostico negativo per i criteri di selezione. Tredici di questi 23 soggetti sono stati seguiti clinicamente per almeno un anno (range 12-105 mesi, media 42,8) e sono rimasti in condizione di salute (MMSE score range 26-30, media 28,4).

Le principali caratteristiche demografiche dei due gruppi sono state sintetizzate nella Tabella 6.

Tabella 6. Principali caratteristiche demografiche e punteggi ottenuti ai test neuropsicologici del gruppo MCI-AD e del gruppo dei controlli sani (HC). (Massa et al., 2020)

	MCI-AD	HC	p Value
Age	74 ± 4.9	71.1 ± 6.0	0.1
Education	11.7 ± 4.4	11.8 ± 4.1	0.9
MMSE	27.7 ± 1.6	29.0 ± 1.1	0.007
Sex (M:F)	10:8	11:12	
ApoE haplotypes % (ε2/ε3; ε3/ε3; ε3/ε4; ε4/ε4)	11.1; 38.9; 38.9; 11.1	4.3; 60.9; 34.8; 0	
TMT A	59.4 ± 14.2	54.5 ± 25.0	0.5
TMT B	186.8 ± 112.1	129.9 ± 70.6	0.05
Digit Symbol	26.2 ± 6.6	37.4 ± 10.3	<0.001
Stroop Color	33.7 ± 7.8	41.4 ± 9.0	0.006
Stroop Color-Word	12.5 ± 5.6	18.1 ± 5.9	0.003
Corsi Span	4.2 ± 0.6	4.6 ± 0.8	0.07
Digit Span	5.6 ± 0.7	5.5 ± 0.8	0.7
RAVLT—immediate recall	25.3 ± 8.7	40.0 ± 10.6	<0.001
RAVLT—delayed recall	2.6 ± 2.0	8.0 ± 3.2	<0.001
Babcock Story Recall	7.0 ± 4.9	15.0 ± 4.1	<0.001
Clock Drawing Test	0.8 ± 1.8	0.2 ± 1.0	0.2
Figure copy, simple	10.0 ± 1.1	9.8 ± 1.2	0.6
Figure copy with guiding landmarks	67.1 ± 6.1	68.6 ± 2.0	0.3
Semantic fluency	29.9 ± 7.6	44.0 ± 10.6	<0.001
Phonemic fluency	32.4 ± 11.4	35.9 ± 9.6	0.3
GDS	2.5 ± 2.3	2.5 ± 1.7	1
PM—time-based condition	2.3 ± 1.3	3.6 ± 1.3	0.03
PM—event-based condition	1.7 ± 1.6	2.8 ± 1.6	0.003
PM score	4.0 ± 2.6	6.4 ± 2.3	0.002

Chiave: GDS, Scala globale della depressione; HC, controllo sano; MCI-AD, lieve deficit cognitivo causato da AD; PM, memoria prospettica; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; TMT, test di trail making.

Tutti soggetti hanno dato il loro consenso a usare anonimamente i dati in accordo con la dichiarazione di Helsinki e il protocollo di studio ha avuto l'approvazione della Commissione Etica locale.

3.2 Valutazione cognitiva

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una batteria di test neuropsicologici, che includeva il *Trail Making Test (TMT) B* e il *Stroop Color and Color Word tests* per la valutazione delle funzioni cognitive, *TMT A* e il *Digit Symbol Test* per l'attenzione, *Corsi Span and the Digit Span tests* per la *working memory*, *Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)* e il *Babcock Story Recall Test* per la memoria verbale episodica, la copia di figura (semplice copia e copia con linee guida di riferimento) e il *Clock Drawing Test* per le abilità visuospatiali, e la fluidità verbale fonologica e

categorica per valutare il linguaggio. È stata inoltre somministrata la *15-item Geriatric Depression Scale* (GDS) per valutare sintomi depressivi.

Entro una settimana i pazienti arruolati sono stati inoltre sottoposti allo *Specific Prospective Memory Paradigm test* in accordo al precedente lavoro (Shum et al., 2004; Ungvari et al., 2008).

Prima di effettuare il test, è stato chiesto a tutti di rimuovere il loro orologio da polso e gli è stato detto che avrebbero intrapreso un test auto-somministrato (*ongoing task*), con l'esaminatore nella stanza accanto. Per essere sicuri che avessero compreso il compito, a tutti i soggetti è stato chiesto di ripetere le istruzioni del test che, se necessario, sarebbero state rispiegate. Il compito in corso consisteva nel rispondere ad alcune domande di conoscenza generale a tre scelte (A, B o C) che apparivano al centro dello schermo di un computer premendo il tasto di risposta corrispondente sulla tastiera. I soggetti guadagnavano punti per ogni risposta corretta, e il punteggio cumulativo aggiornato in tempo reale veniva mostrato in cima allo schermo. Il test era diviso in due sessioni in cui, durante il compito in corso, ai soggetti veniva anche richiesto di svolgere due compiti relazionati alla memoria prospettica in cui dovevano svolgere differenti azioni in accordo con due condizioni sperimentali, dette condizione basata sul tempo e condizione basata sull'evento, entrambe della durata di 25 minuti:

- 1) condizione basata sul tempo: informare l'esaminatore usando un interfono ogni 5 minuti (5, 10, 15, 20, 25) circa lo score cumulativo del test di conoscenza generale, avendo la possibilità di tracciare il tempo premendo la barra spaziatrice sulla tastiera per vedere un orologio digitale sullo schermo per due secondi ogni qualvolta loro volessero;

- 2) condizione basata sull'evento: contattare l'esaminatore usando l'interfono ogni volta che la parola "genere" appariva in qualsiasi posizione del questionario di conoscenza generale (sono state selezionate tempistiche random al 2, 8, 12, 16, 22 minuti per evitare familiarità con un intervallo di tempo fisso).

Abbiamo ottenuto una misurazione da ogni compito prospettico (cioè una per la condizione basata sull'evento e una per la condizione basata sul tempo, rispettivamente) espressa come il numero di risposte corrette (range 0-5). Da notare è che nella condizione basata sul tempo tutte le risposte date in un intervallo di 5 minuti intorno al target (± 2 min 30 sec) erano considerate corrette: veniva dato un punto se la risposta era associata al tempo target, altrimenti il punteggio scendeva in funzione del gap di tempo tra la risposta e il tempo target in accordo a un trend sinusoidale con un minimo (0 punti) a 2 minuti e 30 secondi (0.5 punti a 1 minuto 15 secondi).

Con lo scopo di concentrarsi solo sui compiti prospettici, abbiamo calcolato il *PM score* come la somma dei punteggi ottenuti con la condizione basata sull'evento e quella basata sul tempo, mentre non abbiamo considerato le risposte alle domande di cultura generale del compito in corso.

3.3 Protocollo FDG-PET e processamento delle immagini

Le scansioni PET sono state acquisite entro due mesi dalla valutazione della memoria prospettica in accordo alle linee guida dell'EANM (European Association of Nuclear Medicine) (Varrone et al., 2009). Dopo minimo 6 h di digiuno, veniva misurata la glicemia, che doveva essere più bassa di 7.8 mmol/l. 185-250 MBq di [¹⁸F] FDG venivano iniettate tramite cannula venosa dopo 10 minuti di riposo in una stanza silenziosa e debolmente illuminata, con le orecchie tappate e gli occhi chiusi. Le

scansioni PET (Siemens Biograph 16 PET/CT system) iniziavano approssimativamente 45 minuti dopo l'iniezione, continuando per 15 minuti. Le immagini acquisite sono state ricostruite con un algoritmo di decodifica a tipo ordered subset-expectation maximization (OSEM) seguendo i protocolli standard utilizzati per scopi clinici e incorporati nelle *workstation* delle apparecchiature. La correzione dell'attenuazione si è basata su scansioni di tomografia computerizzata.

Il pre-processamento delle immagini è stato condotto utilizzando i software di analisi statistica MATLAB e *Statistical Parametric Mapping* (SPM12, Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK). Le immagini PET sono state dapprima “normalizzate”, ossia traslate e ruotate di modo da essere contenute in uno specifico modello stereotassico per FDG-PET che è stato costruito sull'atlante Montreal Neurological Institute (MNI) (Della Rosa et al., 2014). Successivamente la dimensione delle immagini è stata ricampionata a $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ voxels, e le stesse sono state sottoposte ad un procedimento di “smoothing” spaziale atto a migliorare il rapporto segnale/rumore e a ridurre le differenze anatomiche dei diversi scan utilizzando un filtro gaussiano isotropico da 10 mm.

4. Analisi statistiche

4.1 Pazienti e valutazione cognitiva

Le caratteristiche demografiche, i test neuropsicologici e i *PM score* sono stati comparati tra i due gruppi e tra i convertitori e non convertitori nel gruppo MCI-AD (10 vs. 8 pazienti) dal *Wilcoxon rank sum test* a causa della distribuzione non normale di alcuni tra i punteggi dei test neuropsicologici, vale a dire il *trail making*, il disegno dell'orologio e la copia della figura. I valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

4.2 Metabolismo cerebrale (FDG-PET)

Dopo la pre-elaborazione, le immagini uniformate sono state sottoposte ad analisi di gruppo *voxel-wise* (SPM12) di tutto il cervello tra cui:

- Comparazione del metabolismo cerebrale per trovare aree di relativo ipometabolismo in MCI-AD rispetto ai controlli sani (HC) (*2-sample t-test*);
- Correlazione lineare tra il punteggio alla *PM* e il metabolismo cerebrale in MCI-AD e nel gruppo dei controlli sani, rispettivamente (analisi multiple di regressione);
- Correlazione lineare tra i punteggi dei test di memoria (RAVLT ritardato e immediato, *Babcock Story Recall*) e la fluidità semantica con il metabolismo cerebrale nei pazienti MCI-AD.

In tutte le analisi sono stati utilizzati la soglia standard di 0.8 per la sostanza grigia, escludendo quindi quei voxel di non interesse (quali il liquido cerebrospinale o la sostanza bianca) il cui conteggio di radioattività è inferiore all'80% della media di tutti i voxel, ed il valore predefinito di 50 per il ridimensionamento medio complessivo per

correggere il metabolismo in base alla dose di radiofarmaco somministrata. Il risultato delle analisi era una mappa (SPM T-map) evidenziante i cluster statisticamente significativi in base ad una soglia statistica di $p < 0,001$, non corretta per confronti multipli (peak-level). Per quanto riguarda la correlazione tra i test di memoria, la fluenza semantica, il punteggio totale alla *PM* totale e il metabolismo cerebrale è stata scelta una soglia più permissiva ($p < 0,005$) vista la natura esplorativa del presente studio. Questa soglia aveva l'obiettivo di bilanciare gli errori di tipo I e quelli di tipo II (Lieberman and Cunningham, 2009), anche in considerazione della relativa bassa sensibilità della PET in misurazioni ripetute, ed è stata usata in diversi studi PET sia condotti su umani (Desgranges et al., 2002; Kim et al., 2002; Okazawa et al., 2020) che su animali (Prieto et al., 2011).

In tutte le analisi abbiamo considerato significativi solo i cluster ipometabolici contenenti almeno 50 voxel e che avessero una significatività statistica per multipli confronti a livello di cluster con una $p < 0,05$ con una correzione per il *family-wise-error* (FWE), per limitare gli errori statistici di I tipo. Le coordinate dei cluster significativi sono state riportate allo spazio MNI per identificare le aree cerebrali corrispondenti in accordo alla classificazione di Brodmann mediante software di etichettatura anatomica automatizzata (*Automated Anatomical Labelin*, AAL) (Tzourio-Mazoyer et al. 2002) implementato in SPM.

Infine, le aree derivanti dalla correlazione tra il punteggio alla *PM* e metabolismo cerebrale (in seguito denominato "*PM cluster*") sono state salvate e utilizzate come una singola regione volumetrica di interesse (VROI) da utilizzare come variabile esterna nell'analisi di connettività che segue.

4.3 Analisi della correlazione interregionale *Voxel-wise* (IRCA)

I conteggi del *PM cluster* per ogni soggetto sono stati estratti usando *MarsBaR toolbox* implementato in SPM. Poi gli stessi conteggi su cervello intero usati nelle precedenti analisi sono stati estratti e usati per mettere in scala l'uptake del *PM cluster*. I conteggi medi del *PM cluster* messi in scala sul cervello intero in ogni soggetto sono stati utilizzati come covariata di analisi di regressione multipla SPM-12 per trovare quelle regioni cerebrali che mostrano correlazioni voxelwise significative con il *PM cluster* stesso. Questa analisi è stata effettuata rispettivamente in MCI-AD e in gruppi HC, secondo la procedura convalidata da Lee et al. (2008) e già utilizzata nei pazienti MCI-AD (Morbelli et al., 2012).

I criteri per l'output dell'analisi erano gli stessi descritti in precedenza.

4.4 Connettività strutturale del *PM cluster*

Per valutare la connettività strutturale del *PM cluster* abbiamo utilizzato il *BCBtoolkit* (Foulon et al. 2018, <http://www.toolkit.bcblab.com>) che include i dati di MRI pesata in diffusione dai controlli sani (Rojkova et al., 2016). Abbiamo eseguito l'analisi sia sul dataset di 10 soggetti inclusi nel toolbox, sia nel dataset esteso di 35 soggetti sani. Non c'era alcuna differenza sostanziale nei risultati.

In primo luogo, utilizzando la *pipeline "Tractotron"*, abbiamo valutato la probabilità dei maggiori tratti di materia bianca di attraversare il *PM cluster*. Abbiamo considerato solo quei tratti con una probabilità di attraversare il cluster superiore al 50% (Thiebaut de Schotten et al., 2012) e abbiamo calcolato la proporzione di sovrapposizione tra il volume del cluster e il volume del tratto, che corrisponde al numero di voxel del cluster contenente il tratto diviso per il volume totale del tratto.

Inoltre, utilizzando la *pipeline* del disconnettoma del *BCBtoolkit* (Foulon et al., 2018) abbiamo calcolato mappe di connessione strutturale di tutti i voxel inclusi nel *PM cluster* monitorando le fibre che passano attraverso di essi per identificare la sua connettività strutturale con altre aree cerebrali. A questo scopo tutti i voxel nei *PM cluster* sono stati utilizzati come punti focali per la trattografia probabilistica come descritto in precedenza (Thiebaut de Schotten et al., 2011). Le trattografie del *PM cluster* sono state trasformate in mappe di visita e solo quelle aree cerebrali con una probabilità di connessione maggiore del 50% (0,5) con il *PM cluster* sono state prese in considerazione per l'analisi (Thiebaut de Schotten et al., 2015).

5. Risultati

5.1 Pazienti e valutazione cognitiva

Come previsto, i punteggi del MMSE e di diversi test neuropsicologici, così come quelli che valutavano le funzioni esecutive e l'attenzione, la memoria episodica verbale e la fluidità verbale categorica, erano significativamente più bassi nei pazienti MCI-AD rispetto ai soggetti HC, mentre i due gruppi erano simili per età, sesso e istruzione, come per criteri di selezione. Il gruppo MCI-AD ha ottenuto un punteggio peggiore in entrambe le attività PM e il *PM score* risultante è stato significativamente inferiore rispetto all'HC. Per i dettagli, vedere la tabella 6. Inoltre, il confronto tra pazienti convertenti e non nel gruppo MCI-AD non ha prodotto risultati significativi (dati non mostrati).

5.2 Metabolismo cerebrale (FDG-PET)

Come previsto, il confronto del metabolismo cerebrale evidenziato nei pazienti MCI-AD è un significativo ipometabolismo relativo nella regione del cingolato precuneo/posteriore (PC/PCC) (BA7, BA31) rispetto ai soggetti HC, in linea con il tipico pattern di AD.

In MCI-AD il *PM score* è stato positivamente correlato all'aPFC destro, vale a dire il medio (BA 10) e inferiore (BA 44 e 47) giro frontale (Figura 5), mentre non è stata trovata alcuna correlazione significativa nei soggetti HC. Nei soggetti MCI-AD una correlazione positiva significativa è stata trovata nella corteccia cingolata posteriore sinistra per entrambi i punteggi RAVLT ritardato e *Babcock Story Recall*, quest'ultimo correlava anche con il precuneo sinistro. Lo score del RAVLT immediato correlava positivamente con i livelli metabolici sia dei precunei bilaterali che del aPFC destro, mentre nessuna area correlava con il punteggio di fluidità semantica. (Fig. supplementare 1, Fig. 1S, e tabella supplementare 1, tabella 1S).

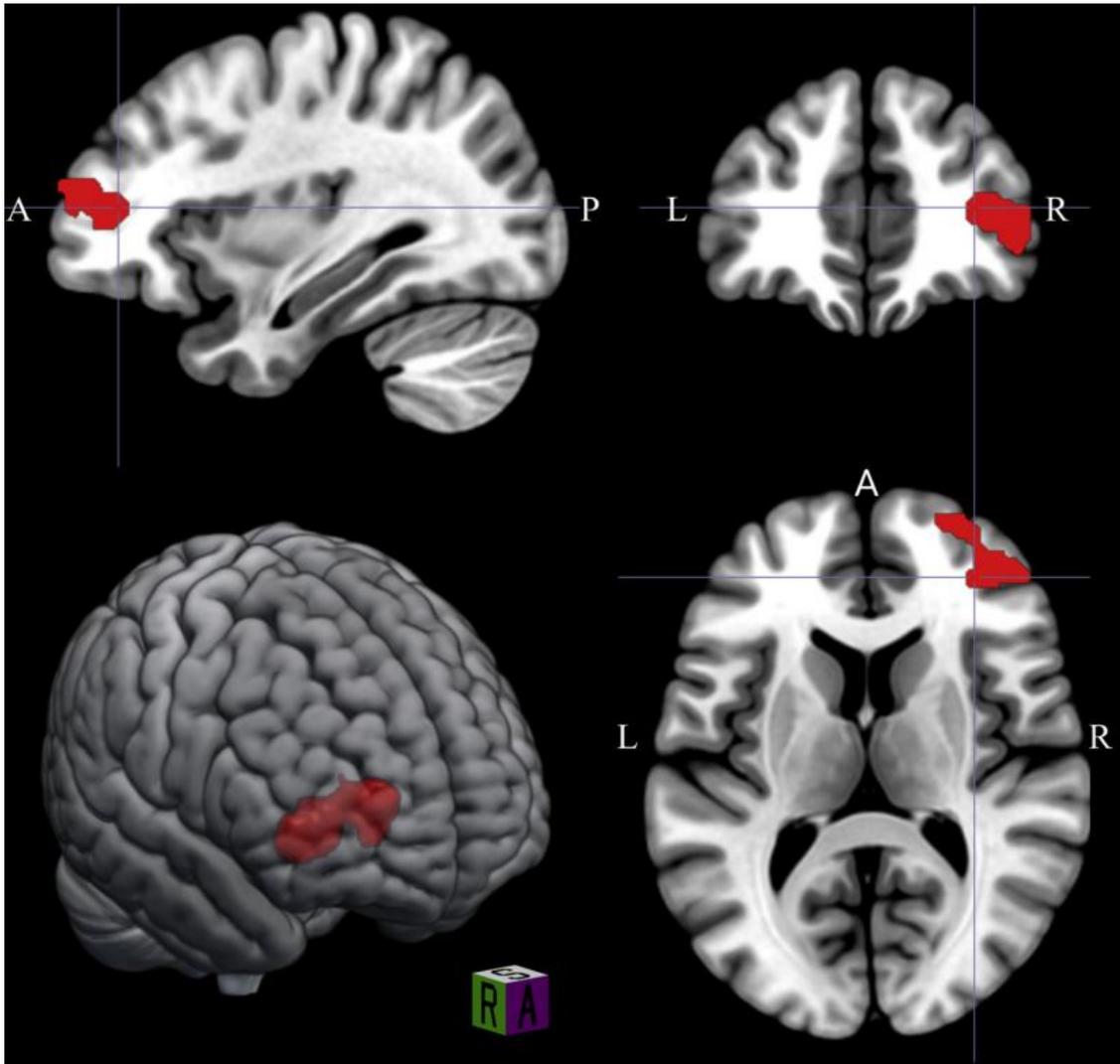


Figura 5. Rappresentazione bidimensionale (2D) secondo gli assi assiali, coronali e sagittali e rendering 3D del PM cluster (binario, mostrato in rosso) nel gruppo MCI-AD nel aPFC di destra, secondo l'atlante referenziale MNI (software MRICroGL, <https://www.nitrc.org/projects/mricrogl>). (Massa et al., 2020)

5.3 Analisi della correlazione interregionale *Voxel-wise* (IRCA)

Sia nel gruppo MCI-AD che in quello HC il *PM cluster* correlava sostanzialmente con se stesso (autocorrelazione) e con alcune aree molto vicine all'interno dell'aPFC dell'emisfero destro. Inoltre, solo nel gruppo HC il metabolismo nel *PM cluster* correlava con i livelli metabolici nell'aPFC contralaterale (Figura 6). Le regioni corticali risultanti incluse nel *PM cluster* in MCI-AD e quelle derivanti dall'analisi IRCA (*inter regional correlation analysis*) sono riepilogate nella tabella 7.

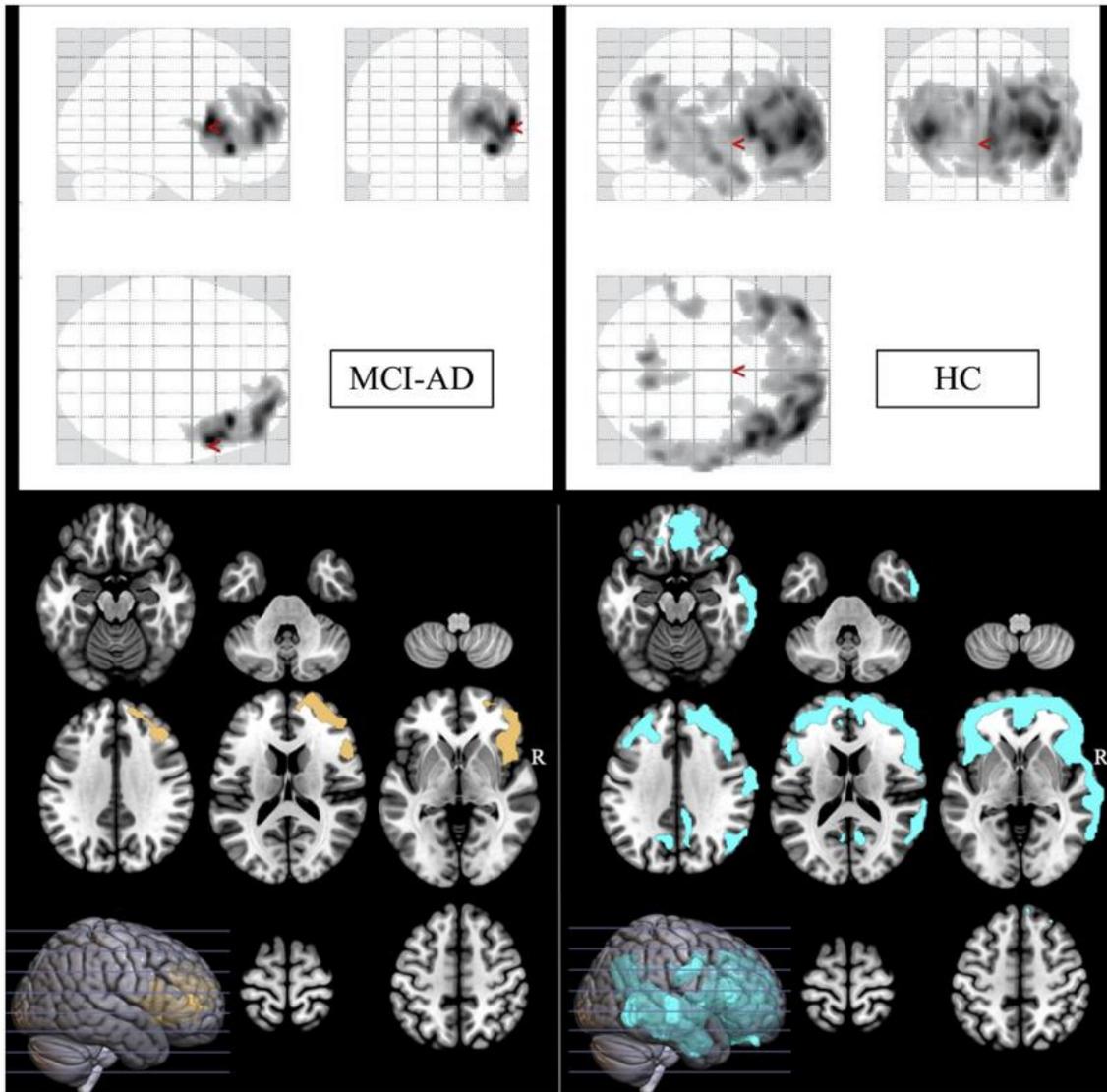


Figura 6. Rappresentazione bidimensionale (2D) secondo gli assi assiali, coronali e sagittali e rendering 3D delle aree risultanti da IRCA in MCI-AD (mostrato in oro) e soggetti HC (mostrati in azzurro) (in basso), secondo l'atlante referenziale MNI. (Istituto Neurologico di Montreal). (Massa et al., 2020)

Tabella 7. Aree cerebrali correlate a PM e risultati IRCA.

Cluster extent	Cluster significance	Cluster peaks coordinates			Cortical region	BA		
		x	y	z				
PM cluster (MCI-AD)								
1734	$p < 0.05$ FWE corr	42	46	4	Right middle frontal gyrus	10		
		52	10	10	Right inferior frontal gyrus	44		
		30	38	-8	Right inferior frontal gyrus	47		
Voxelwise IRCA								
HC subjects								
23,021	$p < 0.05$ FWE corr	42	50	4	Right middle frontal gyrus	10		
		48	26	-12	Right inferior frontal gyrus	47		
		52	14	8	Right inferior frontal gyrus	44		
		-38	50	4	Left middle frontal gyrus	10		
		32	50	12	Right middle frontal gyrus	10		
		24	60	14	Right superior frontal gyrus	10		
		24	44	30	Right middle frontal gyrus	10		
		10	56	2	Right superior frontal gyrus	10		
		40	22	4	Right inferior frontal gyrus	45		
		-48	26	0	Left inferior frontal gyrus	47		
		54	24	24	Right inferior frontal gyrus	45		
		-44	20	4	Left inferior frontal gyrus	45		
		50	22	28	Right inferior frontal gyrus	46		
		10	54	16	Right superior frontal gyrus	10		
		28	58	-8	Right superior frontal gyrus	10		
		16	62	-12	Right superior frontal gyrus	11		
		52	0	-12	Right superior temporal gyrus	38		
		64	-18	-12	Right middle temporal gyrus	21		
		52	-56	-10	Right inferior temporal gyrus	37		
		1045	$p < 0.05$ FWE corr	-6	64	28	Left precuneus	31
				12	-62	24	Right precuneus	31
				8	-46	32	Right cingulate gyrus	31
				12	-68	12	Right cingulate gyrus	31
509	$p < 0.05$ FWE corr	-42	36	-20	Left insula	13		
		-58	-48	24	Left supramarginal gyrus	40		
		-62	-64	-4	Left middle temporal gyrus	21		
		-64	-54	2	Left middle temporal gyrus	21		
		-60	-64	-10	Left inferior temporal gyrus	37		
MCI-AD								
4169	$p < 0.05$ FWE corr	54	12	12	Right inferior frontal gyrus	44		
		38	26	2	Right inferior frontal gyrus	47		
		50	20	6	Right inferior frontal gyrus	45		
		30	54	18	Right middle frontal gyrus	10		
		44	46	4	Right middle frontal gyrus	10		
		42	46	4	Right middle frontal gyrus	10		
		12	50	28	Right superior frontal gyrus	9		
		52	36	2	Right inferior frontal gyrus	45		
		44	32	28	Right inferior frontal gyrus	45		
		44	36	20	Right inferior frontal gyrus	45		
		34	30	34	Right middle frontal gyrus	9		
		38	36	-14	Right middle frontal gyrus	11		

Estensione, significatività e coordinate di picco derivanti dalla correlazione tra metabolismo cerebrale e PM total score nei pazienti con MCI-AD (PM cluster) (soglia di altezza non corretta $p < 0,005$ al livello di picco) e dall'IRCA voxelwise nei gruppi MCI-AD e HC (soglia di altezza non corretta $p < 0,001$ al livello di picco). Le coordinate di picco e le regioni corticali in ogni cluster sono ordinate verso il basso rispetto al punteggio Z di picco più alto. In tutte le analisi, solo i cluster contenenti almeno 50 voxel, che sono stati statisticamente significativi con $p < 0,05$, sono stati presi in considerazione FWE corr per confronti multipli a livello di cluster. (Massa et al., 2020)

Chiave: BA, area di Brodmann; FWE corr, corretto per motivi familiari; HC, controllo sano; IRCA, analisi interregionale della correlazione; MCI-AD, lieve deficit cognitivo causato dal morbo di Alzheimer; PM, memoria prospettica

5.4 PM cluster trattografia e connettività

I tratti di sostanza bianca con una probabilità significativa di essere inclusi nel PM cluster sono riepilogati nella tabella 8 e la relazione strutturale tra tali tratti e il PM cluster è illustrata nella Figura 7.

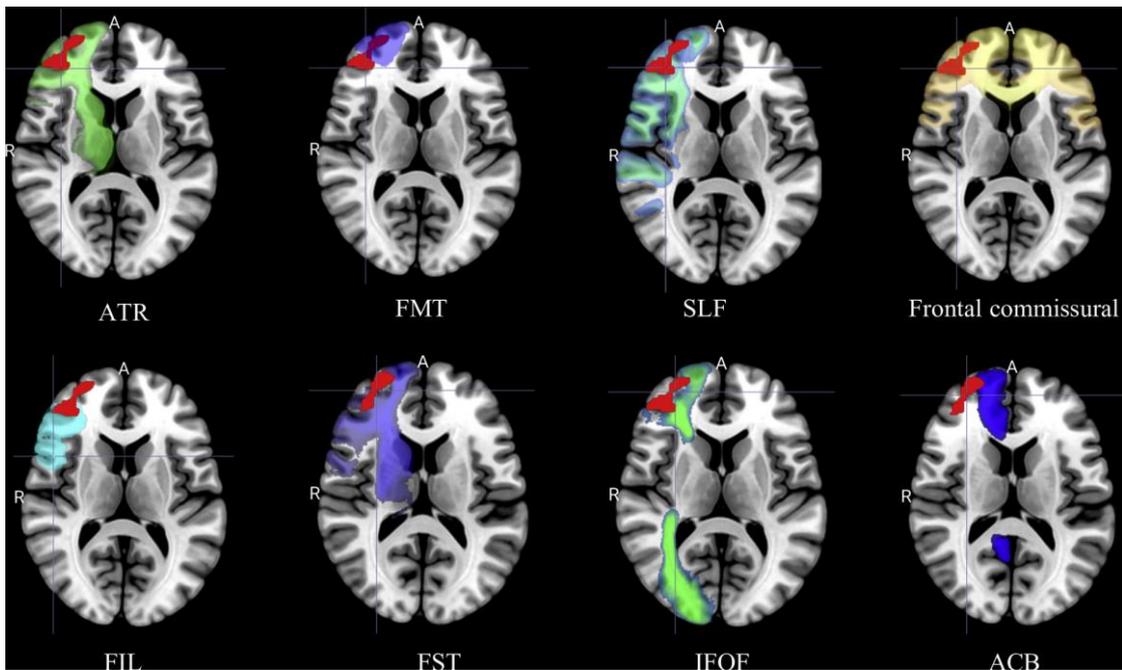


Figura 7. Rendering dell'immagine della relazione strutturale tra il PM cluster (mostrato in rosso) e i tratti di materia bianca con una probabilità significativa di avere fibre all'interno del cluster, secondo un atlante del tratto di sostanza bianca recentemente pubblicato nel referenziale MNI (Rojkova et al., 2016). I tratti sono rappresentati con colori binari come segue (sfumatura di colore non aggiunge ulteriori informazioni): verde chiaro, radiazione talamica anteriore destra (ATR); viola chiaro, frontomarginale destro (FMT); turchese, fascicolo longitudinale superiore destro (SLF); giallo, commissura frontale; azzurro, frontale destro inferiore longitudinale (FIL); viola scuro, frontostriatale destro (FST); verde lime, fascicolo fronto-occipitale inferiore destro (IFOF); blu scuro, fascio di cingulum anteriore destro (ACB). (Massa et al., 2020)

(Abbreviazioni: MNI, Montreal Neurological Institute; PM, memoria prospettica.)

Tabella 8. Trattati di sostanza bianca inclusi nel PM cluster.

Tracts	Probability	Proportion
Right anterior thalamic radiation	100.0%	2.4%
Right frontomarginal	100.0%	7.2%
Frontal commissural (frontal corpus callosum)	96.0%	0.4%
Right superior longitudinal fasciculus (SLF)		
Superior branch (SLF I)	84%	0.4%
Middle branch (SLF II)	69.6%	0.4%
Inferior branch (SLF III)	96.8%	2.8%
Right frontal inferior longitudinal	88.0%	3.7%
Right frontostriatal	84.0%	1.1%
Right inferior fronto-occipital fasciculus	76.0%	0.5%
Right anterior cingulum bundle	68.8%	0.1%

Tratti di sostanza bianca inclusi nel PM cluster secondo ricostruzioni di trattografia di percorsi di sostanza bianca che includono quasi tutti i tratti noti. Solo quei tratti con una probabilità >50% di avere fibre all'interno del cluster sono state incluse. La proporzione di sovrapposizione tra il volume del cluster e l'intero volume del tratto è indicata per ogni tratto (Massa et al., 2020).

La mappa del connettoma indicava una probabilità significativa di connessione con il *PM cluster* per il giro frontale destro superiore, medio e inferiore (che sono inclusi nel cluster PM stesso), lo striato, il talamo, il giro angolare dell'emisfero destro e il giro frontale inferiore del lato contralaterale (Figura 8).

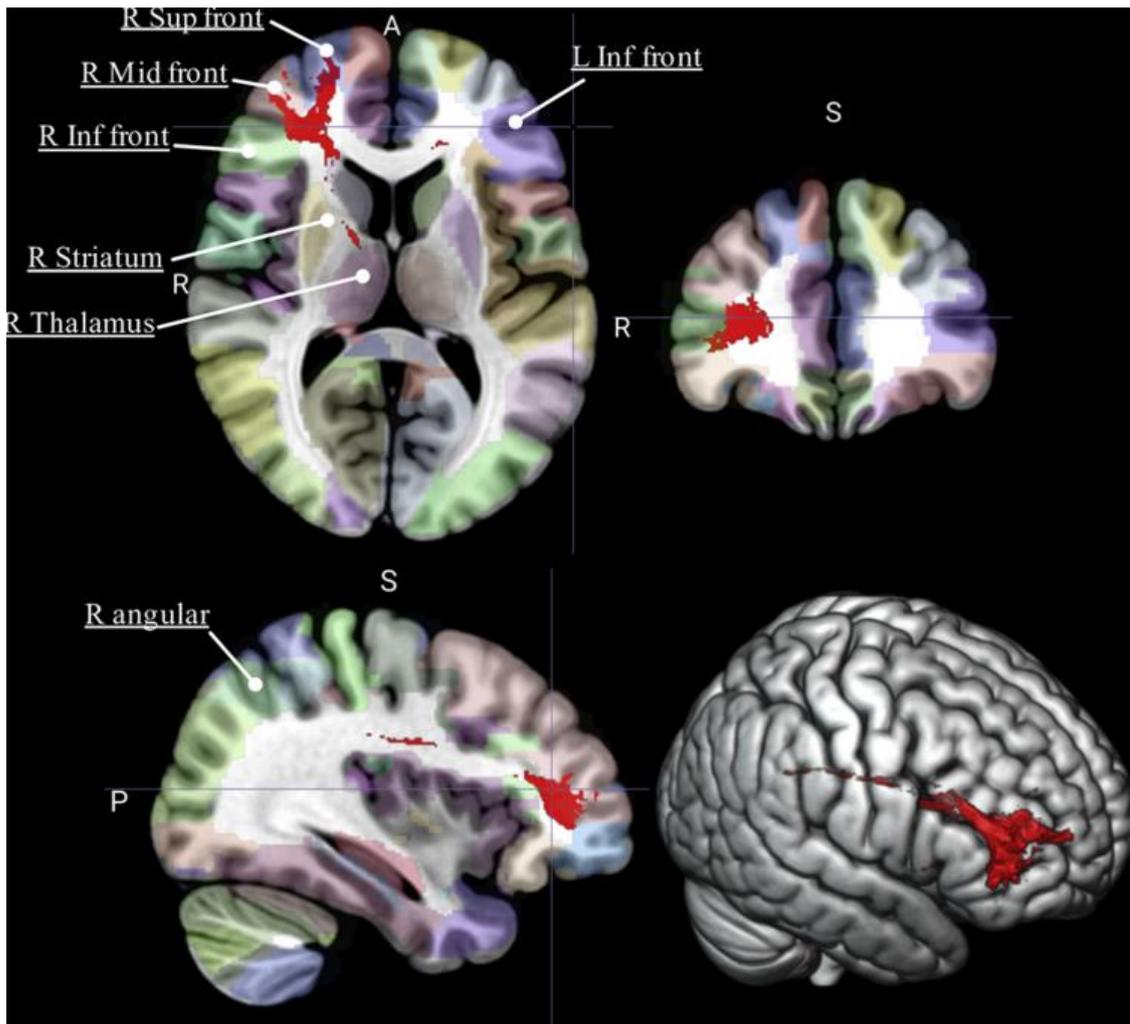


Figura 8. La mappa del connettoma delle aree collegate al PM cluster è mostrata in rosso (probabilità di connessione >50%). Etichettatura anatomica automatizzata (Tzourio-Mazoyer et al., Mappa del 2002) è stata sovrapposta all'atlante referenziale MNI per mostrare lo stile aree di Brodmann (BAs), che sono indicate in diversi colori. Tali BA, che hanno avuto una probabilità di connessione (>50%) con cluster PM, sono stati etichettati in base alla corrispondente regione corticale. Abbreviazioni: MNI, Montreal Neurological Institute; PM, memoria prospettica. (Massa et al., 2020)

Tabella 1s. Aree cerebrali relazionate significativamente con i punteggi dei principali test di memoria nel gruppo MCI-AD.

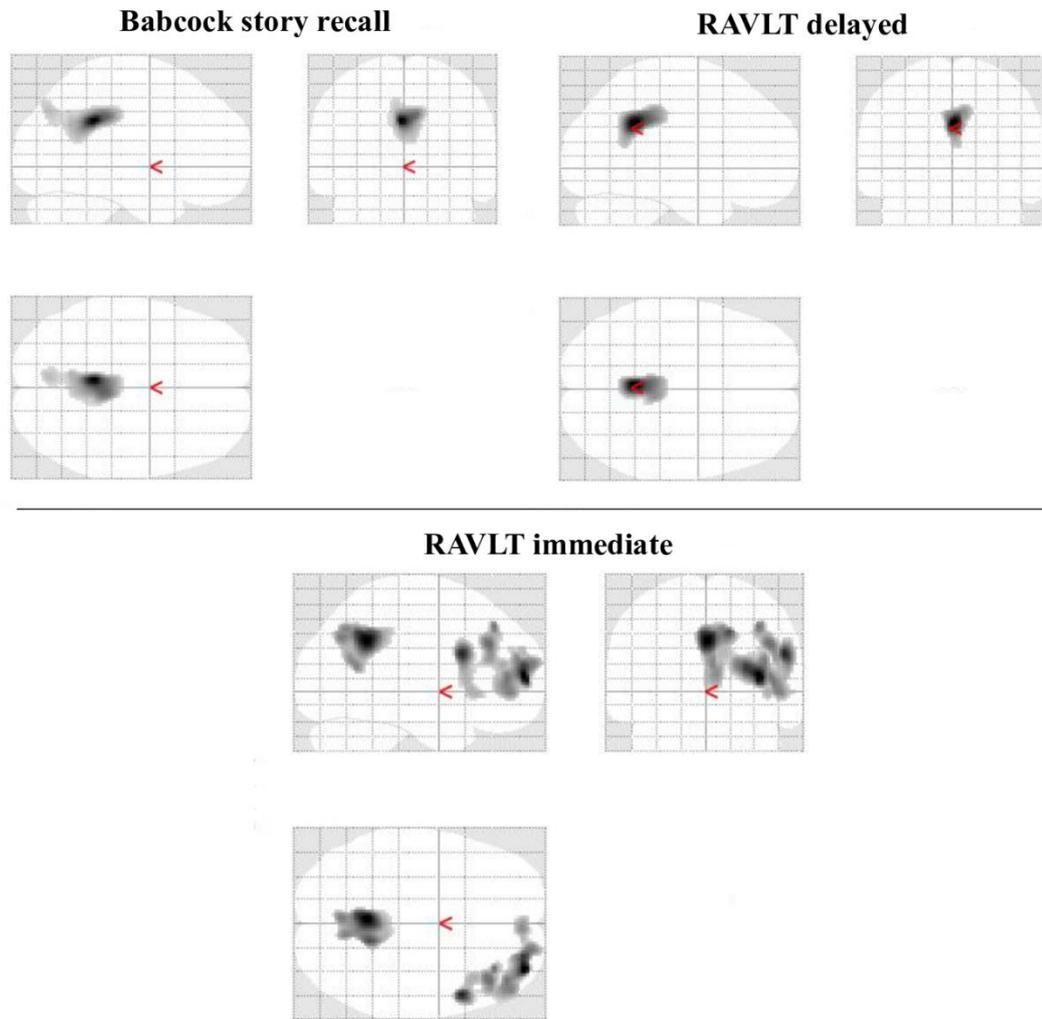
RAVLT – delayed recall								
Cluster extent	Cluster Significance	Cluster peaks coordinates			Cortical region			BA
		x	y	z				
949	p < .05 FWE corr	-2	-48	30	Left posterior cingulate			31
RAVLT – immediate recall								
Cluster extent	Cluster Significance	Cluster peaks coordinates			Cortical region			BA
		x	y	z				
2116	p < .05 FWE corr	8	54	24	Right gyrus	medial	frontal	9
		42	32	30	Right gyrus	middle	frontal	9
		42	44	8	Right gyrus	middle	frontal	9
		34	36	44	Right gyrus	middle	frontal	8
		34	56	10	Right gyrus	middle	frontal	10
		52	14	24	Right gyrus	inferior	frontal	10
		48	46	-2	Right gyrus	inferior	frontal	46
		52	42	16	Right gyrus	inferior	frontal	46
		52	16	10	Right gyrus	inferior	frontal	44
		40	22	-4	Right gyrus	inferior	frontal	47
		50	16	6	Right gyrus	inferior	frontal	47
1418	p < .05 FWE corr	-2	-52	34	Left precuneus			31

			14	-50	40	Right precuneus	7
			-2	-68	36	Left precuneus	7
			10	-66	42	Right precuneus	7
Babcock Story Recall							
Cluster extent	Cluster Significance	Cluster peaks coordinates			Cortical region	BA	
1613	p < .05 FWE corr	-4	-42	32	Left posterior cingulate	31	
		-6	-74	38	Left precuneus	7	

Le coordinate di picco e le regioni corticali in ogni cluster sono ordinate verso il basso rispetto al picco più alto di punteggio Z. In tutte le analisi sono stati presi in considerazione solo i cluster contenenti almeno 50 voxel, statisticamente significativi con $p < 0,05$, corretti per family-wise-error (FWE corr) per confronti multipli a livello di cluster. (Massa et al., 2020)

Abbreviazioni: BA, area di Brodmann; HC, controlli sani; MCI-AD, Lieve deficit cognitivo dovuto al morbo di Alzheimer

Figura 1S. Aree cerebrali relazionate significativamente con i punteggi dei principali test di memoria nel gruppo MCI-AD.



6. Discussione

Ad oggi, solo gli studi di morfologia tramite risonanza magnetica si sono concentrati sulle correlazioni cerebrali della memoria prospettica negli stadi MCI e AD e hanno trovato un'associazione positiva delle prestazioni della memoria prospettica con lo spessore corticale e il volume dell'ippocampo (Dermody et al., 2016; Nurdal et al., 2020).

Tuttavia, la disfunzione sinaptica, che si riflette nei cambiamenti metabolici, è un evento più precoce nel decorso dell'AD. A questo proposito abbiamo scoperto che il metabolismo dell'aPFC di destra è direttamente correlato alle prestazioni della memoria prospettica nel gruppo di pazienti MCI-AD, estendendo agli AD precoci le precedenti evidenze tratte in soggetti sani da fMRI e H215O PET e riviste in Cona et al. (2015).

Abbiamo trovato una correlazione significativa per lo score del RAVLT ritardato e del *Babcock Story Recall* con i precunei e PCC, e per lo score del RAVLT immediato sia con i precunei che con la corteccia prefrontale destra, parzialmente sovrapposto al *PM cluster*.

Questi risultati sono coerenti con la correlazione descritta tra lo score del RAVLT ritardato e il metabolismo in PCC e precuneo in soggetti anziani con lamentele circa la loro memoria sovrapponendosi al tipico sito di ipometabolismo trovato negli stadi più precoci di AD (Brugnolo et al., 2014). C'era una correlazione metabolica simile per lo score *Babcock Story Recall*, che infatti valuta il richiamo ritardato del materiale verbale contestualizzato.

D'altra parte, i correlati metabolici cerebrali dello score del RAVLT immediato sembrano riflettere sia i nodi di rete del richiamo della memoria (precuneo) che

dell'apprendimento (aree prefrontali di destra), questi ultimi basandosi sulla memoria di lavoro e sulle funzioni esecutive che riguardano principalmente i lobi frontali. Questo è inoltre coerente con la correlazione svelata tra il *PM cluster* e il metabolismo prefrontale di destra, a indicare che l'intenzione prospettica è principalmente basata su circuiti frontali, mentre il richiamo retrospettivo riguarda principalmente i circuiti di memoria della corteccia posteriore.

Entro questo *setting* abbiamo assunto che il deficit in PCC e nel precuneo in realtà rifletta il deficit di memoria come segno distintivo dei soggetti MCI-AD, mentre la correlazione tra il *PM score* e il metabolismo a livello della corteccia prefrontale riflette direttamente il deficit di memoria prospettica come una funzione di apprendimento e di pianificazione del futuro comportamento.

I nostri risultati sono in linea con gli studi di lesione e attivazione cerebrale che hanno descritto una lateralizzazione del processo di memoria prospettica nell'aPFC dell'emisfero destro (Burgess et al., 2001; Den Ouden et al., 2005; Okuda et al., 1998; Volle et al., 2011). Questa lateralizzazione probabilmente correla con il ruolo dell'aPFC di destra nel creare un'intenzione di comportamento futuro in funzione della pianificazione, ed è coerente con il coinvolgimento dell'emisfero destro nelle abilità di temporizzazione (Stuss e Alexander, 2007). D'altra parte, l'aPFC di sinistra è pensato per tenere conto principalmente del mantenimento e dell'attivazione di un'intenzione (Burgess et al., 2001), essendo coinvolto nella "impostazione delle attività" (Stuss e Alexander, 2007), in linea con il ruolo dell'emisfero sinistro nella memoria di lavoro spaziale (Paulraj et al., 2018).

La correlazione positiva tra il metabolismo nell'aPFC di destra e il *PM score* in MCI-AD suggerisce che l'aPFC di destra potrebbe essere un punto cruciale di resilienza

della rete che sostiene la memoria prospettica, la cui progressiva interruzione è parallela al deficit di memoria prospettica nelle prime fasi del decorso di AD. Siccome nessuna correlazione locale specifica con il metabolismo cerebrale è stata rilevata nei soggetti sani, possiamo speculare che questa scoperta derivi dalla rete conservata in tutti i nodi.

Va notato che abbiamo misurato il metabolismo cerebrale a riposo, non durante un compito di attivazione con un paradigma PM come accade con fMRI o H215O PET, e questo potrebbe spiegare ulteriormente perché non siamo riusciti a trovare una correlazione significativa con il punteggio PM nei soggetti HC.

Per sostenere ulteriormente la nostra ipotesi e approfondire la comprensione delle basi neurali del deficit di memoria prospettica in MCI-AD, abbiamo esplorato IRCA di FDG uptake a riposo in pazienti e controlli sani, un metodo suggerito per riflettere la connettività metabolica del cervello a riposo (Lee et al., 2008; Morbelli et al., 2012), assumendo il *PM cluster* nel aPFC di destra come snodo principale della rete di connettività della memoria prospettica.

Il metabolismo nel *PM cluster* per lo più autocorrela in entrambi i gruppi MCI-AD e HC, ma solo nel gruppo HC è anche correlato con l'aPFC controlaterale. Quindi, la connettività metabolica cerebrale con l'emisfero contralaterale è stata persa allo stadio MCI-AD e conservata solo parzialmente all'interno dell'emisfero ipsilaterale.

Tale disconnessione funzionale interemisferica nei pazienti affetti da MCI-AD, già dimostrata in studi precedenti (Morbelli et al., 2012; Mosconi et al., 2004), può quindi essere considerata un fenomeno precoce che colpisce l'elaborazione della memoria in MCI-AD.

Data la compromissione del *crossstalk* tra il aPFC dei due emisferi, sembra essere colpito nei pazienti affetti da MCI-AD soprattutto il recupero tempestivo di

un'intenzione a seguito di un trigger, che è infatti legato al fallimento della rete diffusa che coinvolge aree frontali di sinistra.

Come ulteriore fase di analisi, abbiamo valutato l'associazione dei principali tratti di sostanza bianca con il *PM cluster* e il suo modello di connettività strutturale basato su dati normativi provenienti da controlli sani.

L'obiettivo di tale analisi era quello di mappare le connessioni tra aree discrete su macroscale, che si pensa siano relativamente stabili nel corso della vita, almeno a livello quantitativo, nella popolazione generale.

La mappa del connettoma nel nostro studio è risultata da *BCBtoolkit*, che è basata su un atlante medio già disponibile sulla distribuzione dei fasci di sostanza bianca ottenuto da 35 controlli sani (Rojkova et al., 2016).

Tuttavia, le dimensioni del campione e gli effetti dell'età sono stati attentamente esplorati da Foulon et al. (2018), che hanno dimostrato che 10 soggetti sono già sufficienti per ottenere una mappa delle connessioni strutturali che corrisponde alla popolazione complessiva con oltre il 70% della varianza condivisa; inoltre, l'età non ha influenzato l'affidabilità dei risultati a causa dell'altissima somiglianza anatomica macrostrutturale nei decenni (Foulon et al., 2018).

Sulla base dell'atlante trattografico dei collegamenti del lobo frontale (Rojkova et al., 2016), i tratti che sono probabilmente coinvolti nella rete della memoria prospettica collegano non solo il *PM cluster* con diverse aree dell'aPFC bilaterale, ma anche con i gangli basali ipsilaterali e il lobo parietale inferiore, come risulta dalla mappa connettomica. Infatti, la radiazione talamica anteriore fa parte di una rete dedicata alla memoria episodica che coinvolge l'ippocampo, il lobo frontale e il talamo (Catani et al., 2013), mentre il tratto fronto-striatale gioca un ruolo nella memoria di

lavoro e nella percezione del tempo, soprattutto collegando la corteccia frontale inferiore al putamen all'interno dell'emisfero destro (Coull, 2015). Inoltre, i tre rami del fascicolo longitudinale superiore di destra collegano aree frontali e parietali posteriori per l'attenzione visuo-spaziale, informazioni non verbali-uditive e somatosensoriali, coinvolte nel riconoscimento del segnale (Catani e Thiebaut de Schotten, 2008; Pedrazzini e Ptak, 2020). Altri tratti, vale a dire quelli fronto-marginali e quelli frontali commissurali, sono rispettivamente collegamenti a breve e lungo raggio all'interno del lobo frontale, e dal lobo frontale alle aree omologhe del lato contralaterale, quest'ultimo è compromesso nel gruppo MCI-AD.

Poiché abbiamo usato i dati di diffusione provenienti da controlli sani e non dalla risonanza magnetica quantitativa nella nostra coorte di pazienti, possiamo solo ipotizzare quali tratti di sostanza bianca siano probabilmente coinvolti nelle connessioni da e verso il *PM cluster*, piuttosto che semplicemente passarci attraverso. Lo stesso limite vale per la mappa connettomica, che in effetti differisce leggermente dall'IRCA del *PM cluster*. In particolare, secondo la mappa connettomica il lobo parietale destro (giro angolare), lo striato e il talamo hanno connessioni con le aree incluse nel cluster PM, ma tali connessioni non sono state rivelate dall'analisi IRCA neanche nel gruppo dei controlli sani. Questa incoerenza è probabilmente dovuta al basso numero di soggetti coinvolti, al suddetto approccio basato sull'atlante della natura della connettività strutturale utilizzato in questo lavoro e forse alle differenze tra la connettività cerebrale strutturale e metabolica compito-specifica.

Ci siamo concentrati sulle correlazioni metaboliche cerebrali della memoria prospettica poiché la FDG-PET riflette accuratamente l'attività neuronale e gliale a riposo in vivo. Per quanto riguarda l'attivazione funzionale durante compiti specifici come avviene in studi di fMRI (Den Ouden et al., 2005; Gilbert, 2011; McDaniel et al.,

2013; Poppenk et al., 2010; Reynolds et al., 2009) e di H215O-PET (Burgess et al., 2003, 2001; Okuda et al., 2007, 1998), questo ci ha permesso di esplorare la disfunzione di una specifica rete neuronale nella fase iniziale di Alzheimer, dando una visione dei cambiamenti cerebrali alla base della patologia.

Tutti i pazienti nello studio avevano una diagnosi basata sui biomarcatori, con almeno probabilità intermedia di diagnosi di AD, secondo i criteri attuali (Albert et al., 2011). Questa accuratezza nella selezione dei pazienti mitiga parzialmente il loro basso numero, che risulta comunque motivato dal fatto che la valutazione della memoria prospettica non sia di uso routinario nella pratica clinica, dato che lo *Specific Prospective Memory Paradigm test* (Shum et al., 2004; Ungvari et al., 2008) richiede molto tempo e potrebbe non essere facile da eseguire da tutti i pazienti MCI. Questo potrebbe essere un bias di selezione, in quanto solo i pazienti che potevano comprendere appieno le istruzioni per l'attività sono stati proposti per eseguire le attività di memoria prospettica.

Tuttavia in questo modo abbiamo valutato che anche nelle fasi più precoci e solo in un MCI le aree cerebrali legate a basse performance di PM possono essere rivelate.

La mancanza di risultati significativi nel comparare i test cognitivi e il *PM score* nei convertitori e non convertitori nel gruppo MCI-AD è probabilmente dovuta alla piccola dimensione del campione e al precoce stadio di MCI.

Quindi il ruolo predittivo del deficit di memoria prospettica in corso di AD dovrebbe essere valutato in studi con campioni più ampi.

Un'altra limitazione dello studio è che i punteggi provenienti da condizioni basate sul tempo e sugli eventi sono stati fusi. Pertanto, il *PM cluster* include probabilmente le aree del cervello che sono coinvolte durante l'intera performance, così

come il *PM score* totale calcolato è il risultato finale di tutte e tre le fasi (codifica, mantenimento e recupero) in entrambe le attività basate su tempo e sull'eventi, nonostante esplorino abilità differenti. Ciò impedisce di identificare le aree cerebrali che sono distinte o condivise dai due compiti specifici della memoria prospettica ed è dovuto alla ristretta gamma di punteggi (0-5 punti) che preclude di indagare chiaramente e separatamente per ogni compito specifico le correlazioni con il metabolismo cerebrale.

Un altro punto è la scelta del numero (non la percentuale) di risposte prospettiche corrette per calcolare i *PM score* e accettare (anche se con un punteggio corretto) anche quelle con un gap > 20 secondi (fino a 2 min 30 sec) dal target time-point, a differenza del *Specific Prospective Memory Paradigm test* (Shum et al., 2004; Ungvari et al., 2008). Questo potrebbe aver leggermente alterato i punteggi specifici del compito di memoria prospettica e quindi il *PM score*, ma era necessario prendere in considerazione il deficit cognitivo dei pazienti MCI-AD, soprattutto in termini di latenza di risposta (contattare l'esaminatore).

In effetti, il compito basato sul tempo è considerato il più impegnativo dei compiti di memoria prospettica, anche se nella loro metanalisi Van Den Berg et al. (2012) hanno riportato che il deficit era simile nei due compiti nei pazienti con MCI. Ciononostante, i nostri risultati sono coerenti con le precedenti evidenze secondo le quali i pazienti con aMCI avevano prestazioni ridotte nell'attività basata sugli eventi rispetto al compito basato sul tempo (Ding et al., 2019). Da segnalare nello studio di Ding et al. (2019) è il fatto che la differenza tra i punteggi dei due compiti fosse significativa solo per i pazienti. Questo è stato proposto essere un marcatore precoce di MCI-AD, probabilmente a causa del fallimento nel riconoscimento di un segnale esterno e relativo alla tipica disfunzione entorinale.

Date queste limitazioni, la dimensione ridotta del campione e la soglia statistica permissiva nella correlazione tra il *PM score* e il metabolismo cerebrale, non possiamo qualificare i risultati del nostro studio come strettamente significativi, ma piuttosto dovrebbero essere considerati di natura esplorativa e dovrebbero essere replicati in campioni più grandi e con soglie statistiche più conservative.

7. Conclusioni

Gli attuali risultati esplorativi suggeriscono un ruolo funzionale della corteccia prefrontale anteriore destra nella performance di memoria prospettica in corso di AD precoce, estendendo alla patologia evidenze tratte dagli studi di lesione cerebrale e di attivazione in soggetti sani.

Essi confermano anche l'ipotesi che i pazienti affetti da AD abbiano un diffuso disturbo a livello della connettività funzionale già allo stadio MCI, il che sembra rispecchiare le preoccupazioni relative ad un deficit cognitivo soggettivo che inizialmente viene riportato da questi soggetti

In questo contesto, una compromissione della memoria prospettica potrebbe rivelare un errore di connettività più grave che si estende oltre l'ippocampo, fino ai circuiti frontali, già nella fase più precoce di AD.

8. Referenze

221AD301 Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (ENGAGE), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477800>

221AD302 Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (EMERGE), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484547>

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. 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. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21514249; PMCID: PMC3312027.

AmanPreet Badhwar, Angela Tam, Christian Dansereau, Pierre Orban, Felix Hoffstaedter, Pierre Bellec, Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis, *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, Volume 8, 2017, Pages 73-85, ISSN 2352-8729, <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.03.007>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352872917300222>)

Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:795–804.

Bowie, C., Harvey, P. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc* 1, 2277–2281 (2006). <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.390>

Brugnolo, Andrea et al. 'Metabolic Correlates of Rey Auditory Verbal Learning Test in Elderly Subjects with Memory Complaints'. 1 Jan. 2014 : 103 – 113.

Bruscoli, M., & Lovestone, S. (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics*, 16(2), 129-140. doi:10.1017/S1041610204000092

Burgess PW, Scott SK, Frith CD. The role of the rostral frontal cortex (area 10) in prospective memory: a lateral versus medial dissociation. *Neuropsychologia*. 2003;41(8):906-18. doi: 10.1016/s0028-3932(02)00327-5. PMID: 12667527.gil

Burgess, P.W., Quayle, A., Frith, C.D., 2001. Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography. *Neuropsychologia* 39, 545e555.

Catani, M., Dell'Acqua, F., Thiebaut de Schotten, M., 2013. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci. Biobehav. Rev.*

Catani, M., Thiebaut de Schotten, M., 2008. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 44, 1105e1132.

Cedarbaum JM, Jaros M, Hernandez C, Coley N, Andrieu S, Grundman M, Vellas B; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Rationale for use of the Clinical Dementia Rating Sum of Boxes as a primary outcome measure for Alzheimer's disease

clinical trials. *Alzheimers Dement.* 2013 Feb;9(1 Suppl):S45-55. doi: 10.1016/j.jalz.2011.11.002. Epub 2012 Jun 1. PMID: 22658286.

Cona Giorgio, Cristina Scarpazza, Giuseppe Sartori, Morris Moscovitch, Patrizia Silvia Bisiacchi, Neural bases of prospective memory: A meta-analysis and the “Attention to Delayed Intention” (AtoDI) model, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 52, 2015, Pages 21-37, ISSN 0149-7634, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.02.007>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763415000524>)

Costa, A., Caltagirone, C. & Carlesimo, G.A. Prospective Memory Impairment in Mild Cognitive Impairment: An Analytical Review. *Neuropsychol Rev* 21, 390–404 (2011). <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9172-z>

Coull, J.T., 2015. A frontostriatal circuit for timing the duration of events. In: *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. Elsevier Inc., pp. 565e570

Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, Dickerson BC, Vandenberghe R, Ahmed S, Bak TH, Boeve BF, Butler C, Cappa SF, Ceccaldi M, de Souza LC, Dubois B, Felician O, Galasko D, Graff-Radford J, Graff-Radford NR, Hof PR, Krolak-Salmon P, Lehmann M, Magnin E, Mendez MF, Nestor PJ, Onyike CU, Pelak VS, Pijnenburg Y, Primativo S, Rossor MN, Ryan NS, Scheltens P, Shakespeare TJ, Suárez González A, Tang-Wai DF, Yong KXX, Carrillo M, Fox NC; Alzheimer's Association ISTAART Atypical Alzheimer's Disease and Associated Syndromes Professional Interest Area. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement.* 2017 Aug;13(8):870-884. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.014. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28259709; PMCID: PMC5788455.

Della Rosa, P.A., Cerami, C., Gallivanone, F., Prestia, A., Caroli, A., Castiglioni, I., Gilardi, M.C., Frisoni, G., Friston, K., Ashburner, J., Perani, D., 2014. A standardized [18F]-FDG-PET template for spatial normalization in statistical parametric mapping of dementia. *Neuroinformatics* 12, 575e593.

Den Ouden H.E.M, U. Frith, C. Frith, S.-J. Blakemore, Thinking about intentions, *NeuroImage*, Volume 28, Issue 4, 2005, Pages 787-796, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.001>.

Dermody N, Hornberger M, Piguet O, Hodges JR, Irish M, Prospective Memory Impairments in Alzheimer's Disease and Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Clinical and Neural Correlates. *J Alzheimers Dis.* 2016; 50(2):425-41. PMID: 26682697.

Desgranges, B., Baron, J.C., Lalevée, C., Giffard, B., Viader, F., De La Sayette, V., Eustache, F., 2002. The neural substrates of episodic memory impairment in Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET: relationship to degree of deterioration. *Brain* 125, 1116e112

Ding, K., Zhao, J., Zuo, K., Wu, X., Cheng, H., Li, C.-S.R., 2019. The event-based prospective memory impairment as an early indicator of amnesic. *Mild Cogn. Impairment* 9, 2286e2292.

Einstein GO, McDaniel MA. Normal aging and prospective memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 1990 Jul;16(4):717-26. doi: 10.1037//0278-7393.16.4.717. PMID: 2142956.

- Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The Preclinical Phase of Alzheimer Disease: A 22-Year Prospective Study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol.* 2000;57(6):808–813. doi:10.1001/archneur.57.6.808
- Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry.* 2018 Aug;26(4):347-357. doi: 10.1177/1039856218762308. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29614878.
- Filippi M, Agosta F, Barkhof F, et al; European Federation of the Neurologic Societies. EFNS Task Force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol.* 2012.
- Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, Gelpi E, Krampla W, Tragl KH. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, 2007.
- Forlenza, Orestes V. et al. Clinical and biological predictors of Alzheimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [online]. 2010, vol.32, n.3 [cited 2021-03-11], pp.216-222.
- Foulon, C., Cerliani, L., Kinkingnéhun, S., Levy, R., Rosso, C., Urbanski, M., Volle, E., Thiebaut de Schotten, M., 2018. Advanced lesion symptom mapping analyses and implementation as BCBtoolkit. *Gigascience* 7.
- Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA et al. Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Brain*, 1996.
- Gaël Chételat, Béatrice Desgranges, Vincent de la Sayette, Fausto Viader, Karim Berkouk, Brigitte Landeau, Catherine Lalevée, François Le Doze, Benoît Dupuy, Didier Hannequin, Jean-Claude Baron, Francis Eustache, Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment, *Brain*, Volume 126, Issue 9, September 2003, Pages 1955–1967, <https://doi.org/10.1093/brain/awg196>
- Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The Relationships Between Age, Sex, and the Incidence of Dementia and Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(9):809–815. doi:10.1001/archpsyc.55.9.809
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators (2016) Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980– 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388: 1459– 1544.
- Gilbert SJ. Decoding the content of delayed intentions. *J Neurosci.* 2011;31(8):2888-2894. doi:10.1523/JNEUROSCI.5336-10.2011
- Harrison, *Principi di medicina interna*, 19^a ed., Milano, CEA Casa Editrice Ambrosiana, 2016
- Huppert, F., Johnson, T., Nickson, J. High prevalence of prospective memory impairment in the elderly and in early-stage dementia: findings from a population-based study. *Appl. Cogn. Psychol.*, 2000.
- Ivnik, R. J., Malec, J. F., Smith, G. E., Tangalos, E. G., and Petersen, R. C. (1996). Neuropsychological tests' norms above age 55: COWAT, BNT, MAE token, WRAT-R

reading, AMNART, STROOP, TMT, and JLO. *Clin. Neuropsychol.* 10, 262–278. doi: 10.1080/13854049608406689

J.T. Coull, *A Frontostriatal Circuit for Timing the Duration of Events*, Editor(s): Arthur W. Toga, *Brain Mapping*, Academic Press, 2015, Pages 565-570, ISBN 9780123973160, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00285-2>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123970251002852>)

Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr;14(4):535-562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018. PMID: 29653606; PMCID: PMC5958625.

Jiro Okuda, Toshikatsu Fujii, Atsushi Yamadori, Ryuta Kawashima, Takashi Tsukiura, Reiko Fukatsu, Kyoko Suzuki, Masatoshi Ito, Hiroshi Fukuda, Participation of the prefrontal cortices in prospective memory: evidence from a PET study in humans, *Neuroscience Letters*, Volume 253, Issue 2, 1998, Pages 127-130, ISSN 0304-3940, [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00628-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00628-4).

Jiro Okuda, Toshikatsu Fujii, Hiroya Ohtake, Takashi Tsukiura, Atsushi Yamadori, Christopher D. Frith, Paul W. Burgess, Differential involvement of regions of rostral prefrontal cortex (Brodmann area 10) in time- and event-based prospective memory, *International Journal of Psychophysiology*, Volume 64, Issue 3, 2007, Pages 233-246, ISSN 0167-8760, <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.09.009>.

Katrin Poettrich, Peter H. Weiss, Annett Werner, Silke Lux, Markus Donix, Johannes Gerber, Rüdiger von Kummer, Gereon R. Fink, Vjera A. Holthoff, Altered neural network supporting declarative long-term memory in mild cognitive impairment, *Neurobiology of Aging*, Volume 30, Issue 2, 2009, Pages 284-298, ISSN 0197-4580, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.027>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458007002394>)

Kim, Y., Lee, D., Lee, S., Chung, C.K., Chung, J.-K., Lee, M.C., 2002. 18F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. *J. Nucl. Med.* 43, 1167e1174.

Kinsella, G. J., Pike, K. E., Cavuoto, M. G., & Lee, S. D. (2018). Mild cognitive impairment and prospective memory: translating the evidence into neuropsychological practice. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(5), 960-980. <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1468926>

Lee, D.S., Kang, H., Kim, H. et al. Metabolic connectivity by interregional correlation analysis using statistical parametric mapping (SPM) and FDG brain PET; methodological development and patterns of metabolic connectivity in adults. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35, 1681–1691 (2008). <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0808-z>

Lee, D.S., Kang, H., Kim, H., Park, H., Oh, J.S., Lee, J.S., Lee, M.C., 2008. Metabolic connectivity by interregional correlation analysis using statistical parametric mapping (SPM) and FDG brain PET; methodological development and patterns of metabolic connectivity in adults. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 35, 1681e1691.

- Lieberman, Cunningham, Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale, *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, Volume 4, Issue 4, December 2009, Pages 423–428, <https://doi.org/10.1093/scan/nsp052>
- Loeb Carlo, Favale Emilio *Neurologia*, Società Editrice Universo, IV edizione, 2003
- Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, Cedarbaum J, Brashear R, Miller DS. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 Sep;7(5):532-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.05.2410. PMID: 21889116; PMCID: PMC3299979.
- M. Thiebaut de Schotten, F. Dell'Acqua, P. Ratiu, A. Leslie, H. Howells, E. Cabanis, M. T. Iba-Zizen, O. Plaisant, A. Simmons, N. F. Dronkers, S. Corkin, M. Catani, From Phineas Gage and Monsieur Leborgne to H.M.: Revisiting Disconnection Syndromes, *Cerebral Cortex*, Volume 25, Issue 12, December 2015, Pages 4812–4827, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv173>
- MacLeod, C. M., & Dunbar, K. (1988). Training and Stroop-like interference: Evidence for a continuum of automaticity. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 14(1), 126–135. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.14.1.126>
- Marilyn S. Albert, Steven T. DeKosky, Dennis Dickson, Bruno Dubois, Howard H. Feldman, Nick C. Fox, Anthony Gamst, David M. Holtzman, William J. Jagust, Ronald C. Petersen, Peter J. Snyder, Maria C. Carrillo, Bill Thies, Creighton H. Phelps, The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease, *Alzheimer's & Dementia*, Volume 7, Issue 3, 2011, Pages 270-279, ISSN 1552-5260, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
- Marsh, Richard & Hicks, Jason & Watson, Valerie. (2002). The Dynamics of Intention Retrieval and Coordination of Action in Event-Based Prospective Memory. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*. 28. 652-9. 10.1037//0278-7393.28.4.652.
- Marshal F. Folstein, Susan E. Folstein, Paul R. McHugh, "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *Journal of Psychiatric Research*, Volume 12, Issue 3, 1975, Pages 189-198, ISSN 00223956, [https://doi.org/10.1016/00223956\(75\)900266](https://doi.org/10.1016/00223956(75)900266)
- McDaniel MA, Lamontagne P, Beck SM, Scullin MK, Braver TS. Dissociable neural routes to successful prospective memory. *Psychol Sci*. 2013;24(9):1791-1800. doi:10.1177/0956797613481233
- McDaniel, Gilles O. Einstein. Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: a multiprocess framework. *Applied cognitive psychology*, 2001. <https://doi.org/10.1002/acp.775>
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. 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 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21514250; PMCID: PMC3312024.

Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Trojanowski JQ, Vinters HV, Hyman BT; National Institute on Aging; Alzheimer's Association. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol.* 2012 Jan;123(1):1-11. doi: 10.1007/s00401-011-0910-3. Epub 2011 Nov 20. PMID: 22101365; PMCID: PMC3268003.

Morbelli Silvia, Alex Drzezga, Robert Perneczky, Giovanni B. Frisoni, Anna Caroli, Bart N.M. van Berckel, Rik Ossenkoppele, Eric Guedj, Mira Didic, Andrea Brugnolo, Gianmario Sambuceti, Marco Pagani, Eric Salmon, Flavio Nobili, Resting metabolic connectivity in prodromal Alzheimer's disease. A European Alzheimer Disease Consortium (EADC) project, *Neurobiology of Aging*, Volume 33, Issue 11, 2012, Pages 2533-2550, ISSN 0197-4580, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.005>.

Morbelli, S., Drzezga, A., Perneczky, R., Frisoni, G.B., Caroli, A., van Berckel, B.N.M., Ossenkoppele, R., Guedj, E., Didic, M., Brugnolo, A., Sambuceti, G., Pagani, M., Salmon, E., Nobili, F., 2012. Resting metabolic connectivity in prodromal Alzheimer's disease. A European Alzheimer Disease Consortium (EADC) project. *Neurobiol. Aging* 33, 2533e2550

Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993 Nov;43(11):2412-4. doi: 10.1212/wnl.43.11.2412-a. PMID: 8232972.

Mosconi, L., Pupi, A., De Cristofaro, M.T.R., Fayyaz, M., Sorbi, S., Herholz, K., 2004. Functional interactions of the entorhinal cortex: an 18F-FDG PET study on normal aging and Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med.* 45, 382e392.

Murray, Evan & Buttner, Edgar & Price, Bruce. (2012). Depression and Psychosis in Neurological Practice. 10.1016/B978-1-4377-0434-1.00009-8.

Nurdal V, Wearn A, Knight M, Kauppinen R, Coulthard E. Prospective memory in prodromal Alzheimer's disease: Real world relevance and correlations with cortical thickness and hippocampal subfield volumes. *Neuroimage Clin.* 2020;26:102226. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102226. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32151996; PMCID: PMC7063259.

Oh MJ, Kim S, Park YH, Suh J, Yi S. Early Onset Alzheimer's Disease Presenting as Logopenic Primary Progressive Aphasia. *Dementia and Neurocognitive Disorders.* 2018 Jun;17(2):66-70. DOI: 10.12779/dnd.2018.17.2.66.

Okazawa, H., Ikawa, M., Jung, M., Maruyama, R., Tsujikawa, T., Mori, T., Rahman, M.G.M., Makino, A., Kiyono, Y., Kosaka, H., 2020. Multimodal analysis using [11C]PiB-PET/MRI for functional evaluation of patients with Alzheimer's disease. *EJNMMI Res.* 10.

Okuda J, Toshikatsu Fujii, Atsushi Yamadori, Ryuta Kawashima, Takashi Tsukiura, Reiko Fukatsu, Kyoko Suzuki, Masatoshi Ito, Hiroshi Fukuda, Participation of the prefrontal cortices in prospective memory: evidence from a PET study in humans, *Neuroscience Letters*, Volume 253, Issue 2, 1998, Pages 127-130, ISSN 0304-3940, [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00628-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00628-4).

Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, Cho H, Schöll M, Strandberg O, Palmqvist S, Mattsson N, Janelidze S, Santillo A, Ohlsson T, Jögi J, Tsai R, La Joie R, Kramer J,

- Boxer AL, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Choi JY, Ryu YH, Lyoo CH, Hansson O. Discriminative Accuracy of [18F]flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*. 2018 Sep 18;320(11):1151-1162. doi: 10.1001/jama.2018.12917. PMID: 30326496; PMCID: PMC6233630.
- Paul W. Burgess, Angela Quayle, Christopher D. Frith, Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography, *Neuropsychologia*, Volume 39, Issue 6, 2001, Pages 545-555, ISSN 0028-3932, [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00149-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00149-4).
- Paul W. Burgess, Angela Quayle, Christopher D. Frith, Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography, *Neuropsychologia*, Volume 39, Issue 6, 2001, Pages 545-555, ISSN 0028-3932, [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00149-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00149-4).
- Paulraj, S.R., Schendel, K., Curran, B., Dronkers, N.F., Baldo, J.V., 2018. Role of the left hemisphere in visuospatial working memory. *J. Neurol.* 48, 133e141.
- Pedrazzini, E., Ptak, R., 2020. The neuroanatomy of spatial awareness: a large-scale region-of-interest and voxel-based anatomical study. *Brain Imaging Behav.* 1e12.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303–308. doi:10.1001/archneur.56.3.303
- Pinto, T., Machado, L., Bulgacov, T., Rodrigues-Júnior, A., Costa, M., Ximenes, R., & Sougey, E. (2019). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer’s Disease (AD) in the elderly? *International Psychogeriatrics*, 31(4), 491-504. doi:10.1017/S1041610218001370
- Poppenk, M. Moscovitch, A.R. McIntosh, E. Ozcelik, F.I.M. Craik, Encoding the future: Successful processing of intentions engages predictive brain networks, *NeuroImage*, Volume 49, Issue 1, 2010, Pages 905-913, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.049>.
- Prieto, E., Collantes, M., Delgado, M., Juri, C., Garcia-Garcia, L., Molinet-Droncha, F., Fernandez-Valle, M.E., Pozo, M., Gago, B., Martí-Climent, J., Obeso, J., Penuelas, I., 2011. Statistical parametric maps of 18F-FDG PET and 3-D autoradiography in the rat brain: a cross-validation study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 38, 2228e2237.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013 Jan;9(1):63-75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007. PMID: 23305823.
- Remember to buy milk on the way home! A meta-analytic review of prospective memory in mild cognitive impairment and dementia, Van den Berg, N Kant, A Postma, 2012.
- Reynolds JR, West R, Braver T. Distinct neural circuits support transient and sustained processes in prospective memory and working memory. *Cereb Cortex.* 2009;19(5):1208-1221. doi:10.1093/cercor/bhn164

Rojkova, K., Volle, E., Urbanski, M., Humbert, F., Dell'Acqua, F., Thiebaut de Schotten, M., 2016. Atlasing the frontal lobe connections and their variability due to age and education: a spherical deconvolution tractography study. *Brain Struct. Funct.* 221, 1751e1766.

Rojkova, K., Volle, E., Urbanski, M., Humbert, F., Dell'Acqua, F., Thiebaut de Schotten, M., 2016. Atlasing the frontal lobe connections and their variability due to age and education: a spherical deconvolution tractography study. *Brain Struct. Funct.* 221, 1751e1766.

Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C. J., & Scheltens, P. (2005). Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Human Brain Mapping*, 26(4), 231-239. <https://doi.org/10.1002/hbm.20160>

Satoshi Umeda, Yoshiko Kurosaki, Yuri Terasawa, Motoichiro Kato, Yasuyuki Miyahara, Deficits in prospective memory following damage to the prefrontal cortex, *Neuropsychologia*, Volume 49, Issue 8, 2011, Pages 2178-2184, ISSN 0028-3932, <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.036>.

Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T. et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 537, 50–56 (2016). <https://doi.org/10.1038/nature19323>

Shum, D., Ungvari, G.S., Tang, W.-K., Leung, J.P., 2004. Performance of schizophrenia patients on time-, event-, and activity-based prospective memory tasks. *Schizophr. Bull.* 30, 693e702.

Simons JS, Spiers HJ. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Neurosci Rev*, 2003.

Small BJ, Herlitz A, Fratiglioni L, Almkvist O, Bäckman L. Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology*. 1997 Jul;11(3):413-20. doi: 10.1037//0894-4105.11.3.413. PMID: 9223145.

Small SA, Perara G, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1999.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>

Stuss, D.T., Alexander, M.P., 2007. Is there a dysexecutive syndrome? In: *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Royal Society, pp. 901e915.

Taler, V. and N. Phillips. "Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A comparative review." *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 30 (2008): 501 - 556.

Thiebaut de Schotten, F. Dell'Acqua, P. Ratiu, A. Leslie, H. Howells, E. Cabanis, M. T. Iba-Zizen, O. Plaisant, A. Simmons, N. F. Dronkers, S. Corkin, M. Catani, From Phineas Gage and Monsieur Leborgne to H.M.: Revisiting Disconnection Syndromes, *Cerebral Cortex*, Volume 25, Issue 12, December 2015, Pages 4812–4827, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv173>

Thiebaut de Schotten, M., ffytche, D.H., Bizzi, A., Dell'Acqua, F., Allin, M., Walshe, M., Murray, R., Williams, S.C., Murphy, D.G.M., Catani, M., 2011. Atlasing location,

asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage* 54, 49e59.

Thiebaut de Schotten, M., Tomaiuolo, F., Aiello, M., Merola, S., Silvetti, M., Lecce, F., Bartolomeo, P., Doricchi, F., 2012. Damage to white matter pathways in subacute and chronic spatial neglect: a group study and 2 single-case studies with complete virtual “in vivo” tractography dissection. *Cereb. Cortex* 24, 691e706.

Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer’s disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5541-5554
<https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>

Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15, 273e289.

Ungvari, G.S., Xiang, Y.T., Tang, W.K., Shum, D., 2008. Prospective memory and its correlates and predictors in schizophrenia: an extension of previous findings. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 23, 613e622.

Van Den Berg, E., Kant, N., Postma, A., 2012. Remember to buy milk on the way home! A meta-analytic review of prospective memory in mild cognitive impairment and dementia. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*

Varrone, A., Asenbaum, S., Vander Borgh, T. et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [¹⁸F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36, 2103 (2009). <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1264-0>

Villain N, Dubois B. Alzheimer's Disease Including Focal Presentations. *Semin Neurol*. 2019 Apr;39(2):213-226. doi: 10.1055/s-0039-1681041. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30925614.

Volle Emmanuelle, Gil Gonen-Yaacovi, Angela de Lacy Costello, Sam J. Gilbert, Paul W. Burgess, The role of rostral prefrontal cortex in prospective memory: A voxel-based lesion study, *Neuropsychologia*, Volume 49, Issue 8, 2011, Pages 2185-2198, ISSN 0028-3932, <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.045>