

**Paolo Livrea**

# **Il sistema A/T/(N) nella diagnosi della Malattia di Alzheimer**

**16 settembre 2019**

**Incontro di aggiornamento**

**«Nuovi criteri di diagnosi nelle Demenze»**

**Ruvo di Puglia (BA) - Auditorium ITEL**



Alzheimer's & Dementia 9 (2013) 63-75

Alzheimer's  
&  
Dementia

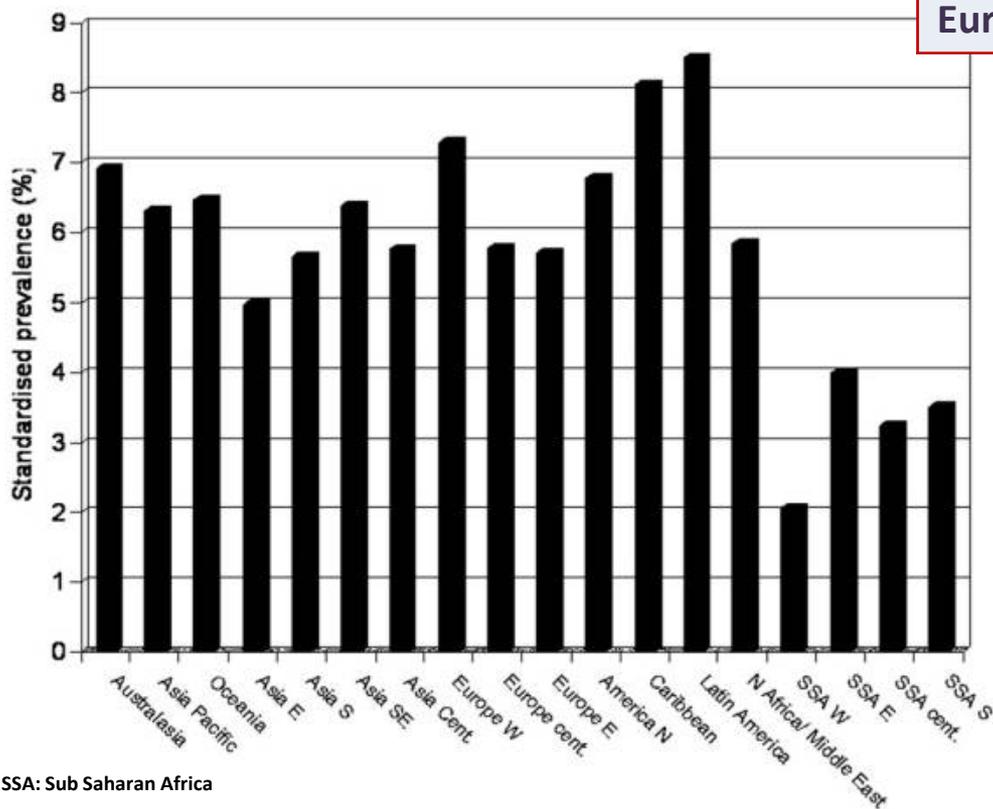
Review Articles

### The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis

Martin Prince<sup>a,\*</sup>, Renata Bryce<sup>a</sup>, Emiliano Albanese<sup>a,b</sup>, Anders Wimo<sup>c,d</sup>,  
Wagner Ribeiro<sup>a,e</sup>, Cleusa P. Ferri<sup>a,e</sup>

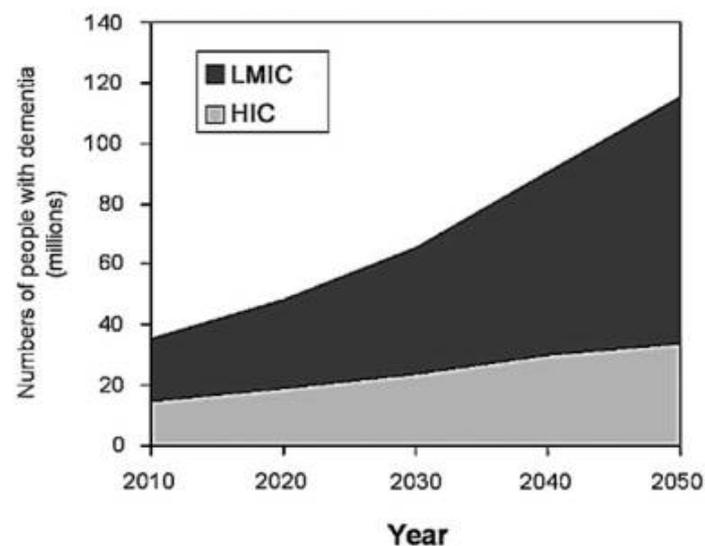
## La frequenza del problema clinico

	Popolazione età > 60 anni (milioni, 2010)	Prevalenza Demenze in persone con età > 60 anni (2010)
Mondo	758.54	4.7 %
Europa Ovest	97.27	7.2 %



SSA: Sub Saharan Africa

Prevalenza stimata della demenza in persone con età > 60 anni



HIC = Alto tenore economico

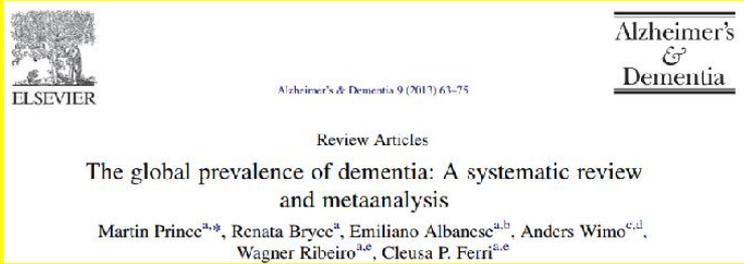
LMIC = Basso-medio Tenore economico

# Prevalenza delle demenze in Europa Ovest. Popolazione con età > 60 anni

Metaanalyzed estimates of dementia prevalence, generated from Poisson random effects models, by GBD region

Global Burden of Disease Region	Number of studies		Gender	Age group							Standardized prevalence <sup>1</sup> , for those ≥60 years	
	Potentially eligible studies	Used in metaanalysis (age-specific, age- and gender- specific)		60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+		
Europe												
Western Europe	56	52, 46	M	1.4	2.3	3.7	6.3	10.6	17.4			
			F	1.9	3.0	5.0	8.6	14.8	24.7			
			All	1.6	2.6	4.3	7.4	12.9	21.7			

**7.2 %**



Alzheimer's & Dementia 9 (2013) 63-75

Review Articles

The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis

Martin Prince<sup>a,\*</sup>, Renata Bryce<sup>a</sup>, Emiliano Albanese<sup>a,b</sup>, Anders Wimo<sup>c,d</sup>, Wagner Ribeiro<sup>a,e</sup>, Cleusa P. Ferri<sup>a,e</sup>

**Popolazione italiana con età > 60 anni (2018)**  
**28.7 % (17.358.900)**

**Medico di Medicina generale con 1.000 assistiti (n. 287 assistiti con età > 60 aa)**

- N. di casi con Demenza = 20
- N. di casi con MCI = 10 (5 di tipo amnestico)

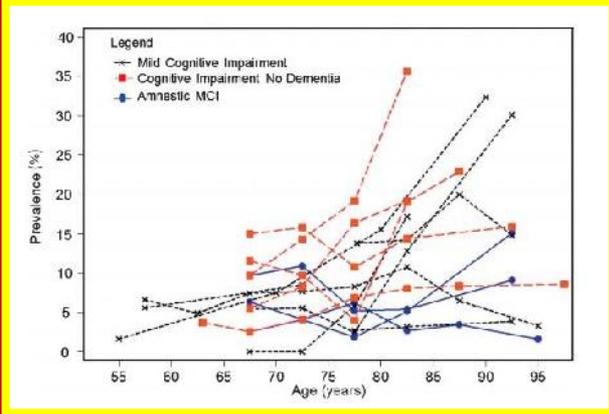
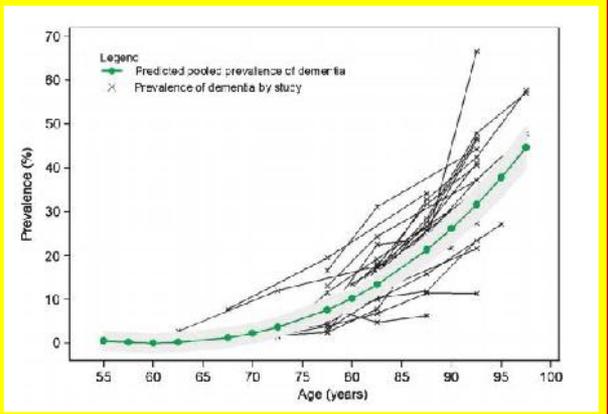
Age-Stratified Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in European Populations: A Systematic Review

Alexander M et al.

J Alzheimers Dis. 2015; 48, 355-359

**Disordine Cognitivo Lieve (MCI)**

- Multiarea = 50% delle Demenze = N. 10
- Amnestico = 25% delle Demenze = N. 5



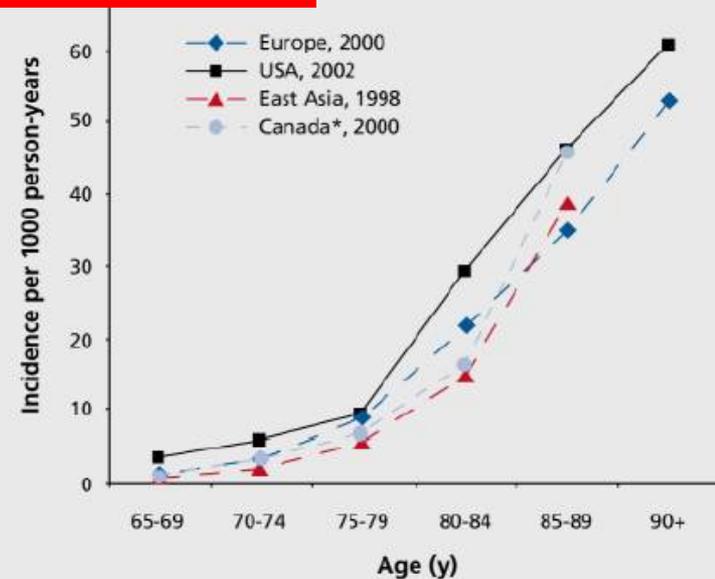
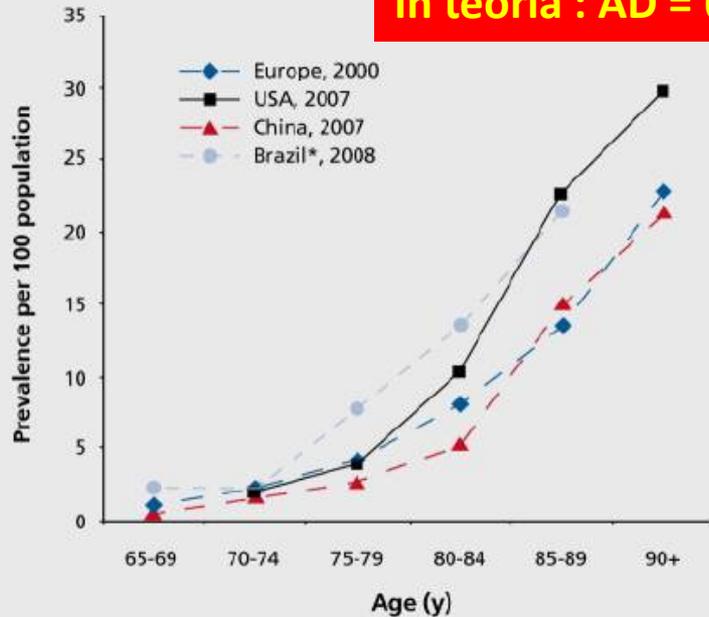
# *Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention*

Qiu C et al.

La AD tra le  
Demenza

Dialogues Clin Neurosci. 2009, 11, 111-128.

**In teoria : AD = 61% di tutte le Demenze**



**Malattia di Alzheimer. Diagnosi clinica.**

- Prevalenza media in soggetti con età > 65 anni = 4.4 %

**Malattia di Alzheimer. Diagnosi clinica.**

- Incidenza media in soggetti con età > 65 anni = 19.4 /1000 persone /anno

**Medico di Medicina generale con 1.000 assistiti (n. 225 età > 65 aa)**

- Nuovi casi di Demenza dovuta a Malattia di Alzheimer = 4 per anno

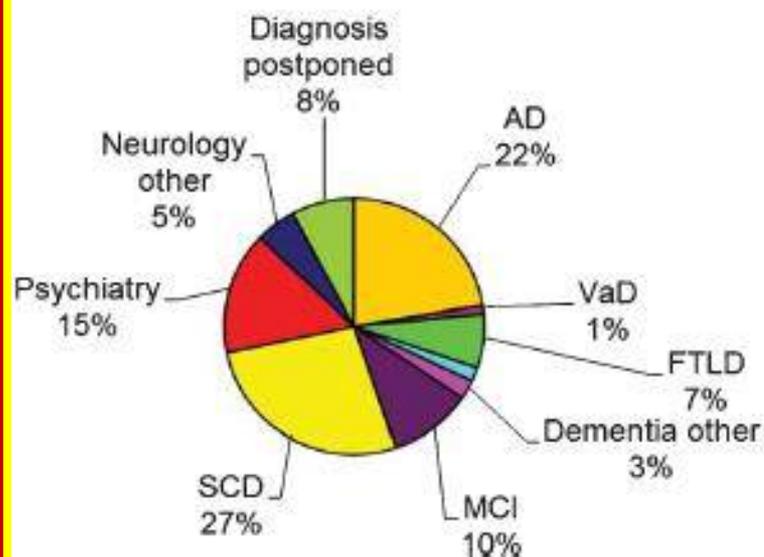
# Amsterdam Dementia Cohort: Performing Research to Optimize Care

van der Flier WM et al.

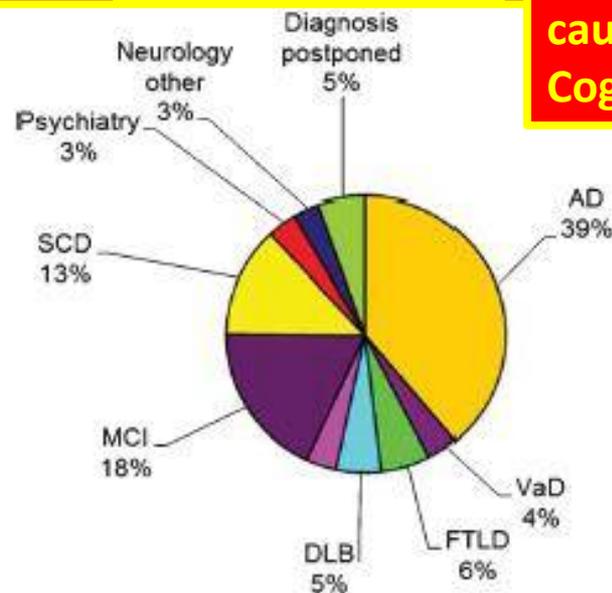
Coorte 5.960 persone

Journal of Alzheimer's Disease. 2018, 62, 1091–1111

Esordio < 65 anni



Esordio > 65 anni



Eterogeneità delle  
cause di Disturbo  
Cognitivo

- AD: Malattia di Alzheimer
- VaD: Demenza Vascolare
- FTLD: Degenerazione Frontotemporale Lobare
- MCI: Disturbo Cognitivo Lieve
- SCD: Declino Cognito Soggettivo

- DLB: Malattia a Corpi di Lewy
- Psychiatry: Diagnosi Psichiatrica
- Neurology other: Creutzfeldt-Jakob, Degenerazione Corticobasale, Paralisi Sopranucleare Progressiva, Demenza Alcoolica
- Diagnosis postponed: Diagnosi incerta rinviata

# Il cammino dei criteri diagnostici per la Malattia di Alzheimer (AD) Criteri diagnostici NINCDS-ADRDA. Sindrome clinica . 1984

Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.

McKhann G et al.

Neurology. 1984, 34, 939-944

- La diagnosi non può essere determinata da test di laboratorio
- I test di laboratorio servono ad escludere cause di demenza secondaria
- I test neuropsicologici confermano la demenza e ne valutano il decorso
- Diagnosi con criteri clinici appropriati →
- La diagnosi di Malattia di Alzheimer Definita è solo autoptica

**NINCDS-ADRDA**

**Malattia di Alzheimer Probabile**

**Malattia di Alzheimer Possibile**

## Criteri NINCDS-ADRDA

- Accordo tra osservatori: K index moderato = 0.50-0.73
- Conferma della diagnosi ad un anno: 95%
- Riscontro autoptico

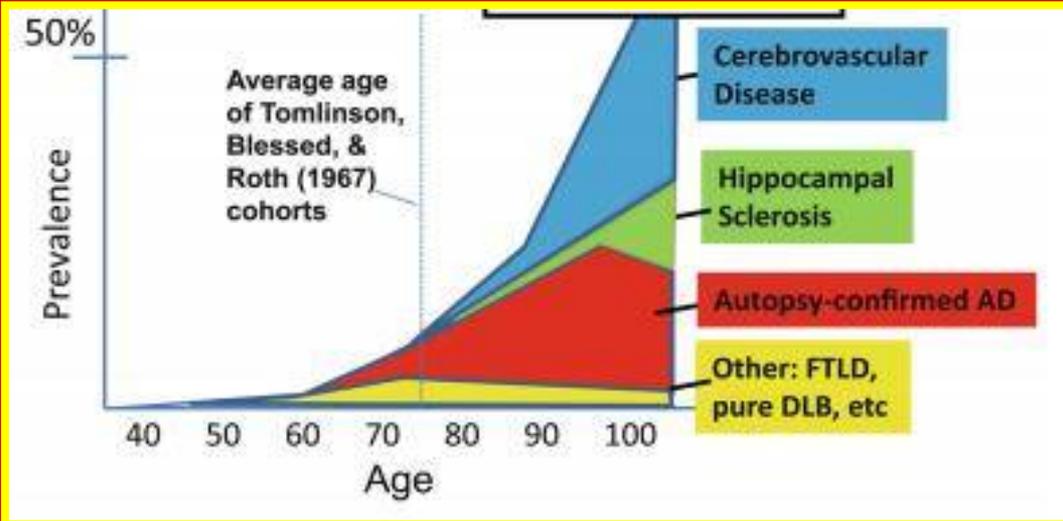
AD NINCDS-ADRDA	Sensibilità (Limiti di confidenza)	Specificità (Limiti di confidenza)
Probabile	81% (49-100)	70% (47-100)
Possibile	93% (85-96)	48% (32-61)

# Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies

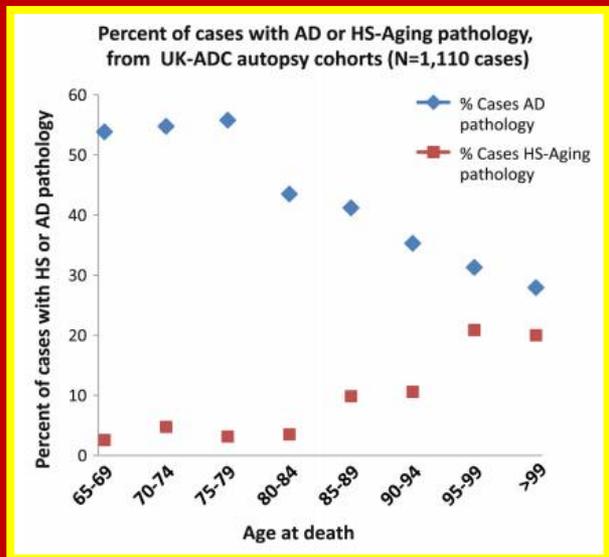
Nelson PT et al.

Acta Neuropathol. 2011 May ; 121(5): 571-587

La sindrome non individua la malattia

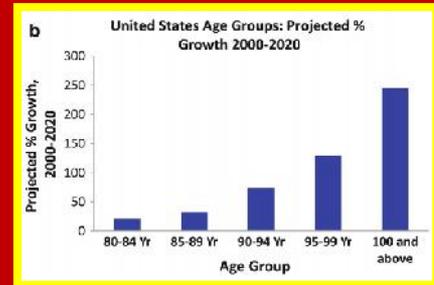
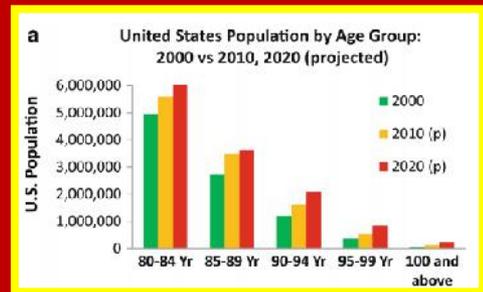


La diagnosi di AD basata su criteri esclusivamente clinici non ha avuto convalida autoptica nel 10-30% dei casi. La percentuale cresce con l'età, in particolare dopo gli 80 anni



Neuropatologia più frequente che contraddice la diagnosi clinica di AD dopo gli 80 anni: :

- Sclerosi Ippocampale
- Malattia cerebrovascolare



Il problema clinico è destinato ad ampliarsi a causa dell'incremento dell'aspettativa di vita

# Accumulo del Peptide Amiloide $\beta$ ( $A\beta$ )

Fase Sinaptica-metabolica  
 Monomeri intracellulari + Polimeri extracellulari (dimeri, trimeri, esameri)

## Placche di $A\beta$



Diffuse



Diffuse WM



Bande Subpiali



Con Accumulo centrale

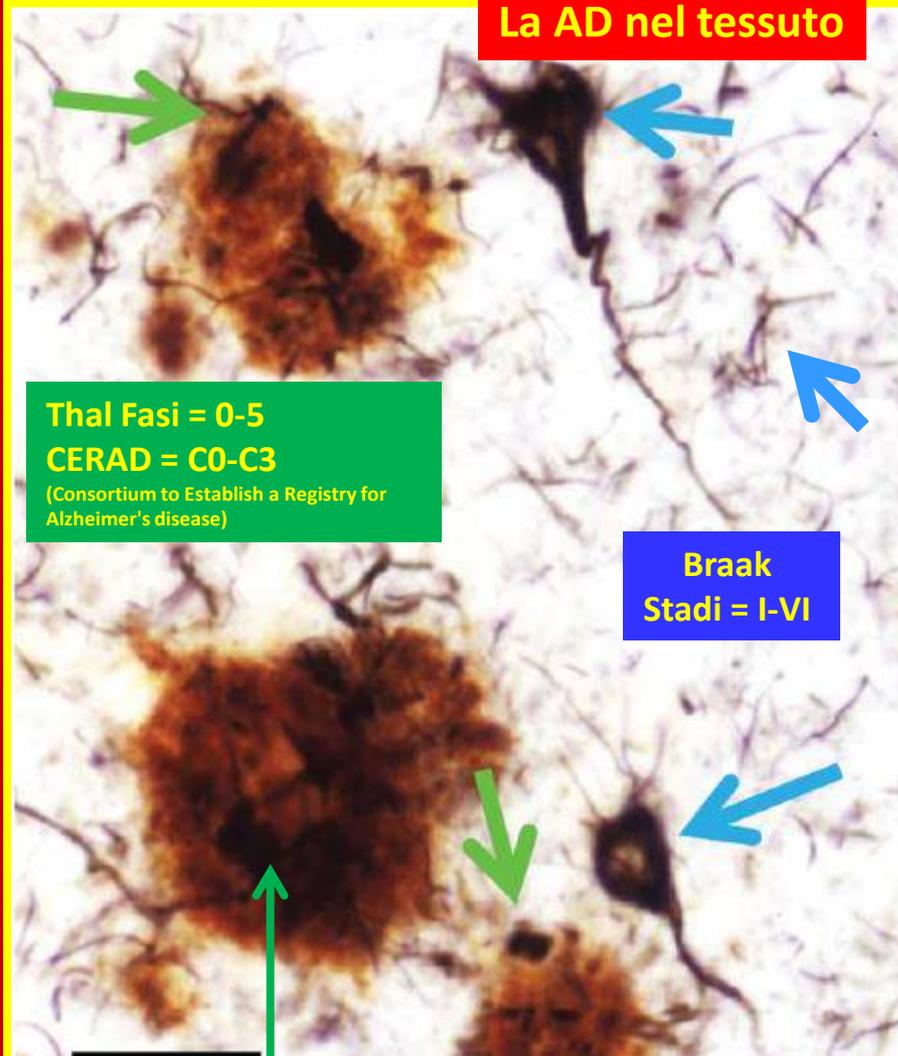
## Placche neuritiche

Sferiche Extracellulari  
 Contengono neuriti distrofici con Neurofilamento e proteina Tau di NFT

# Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature

J Neuropathol Exp Neurol. 2012, 71, 362–381

Nelson PT et al.



La AD nel tessuto

Thal Fasi = 0-5  
 CERAD = C0-C3  
 (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease)

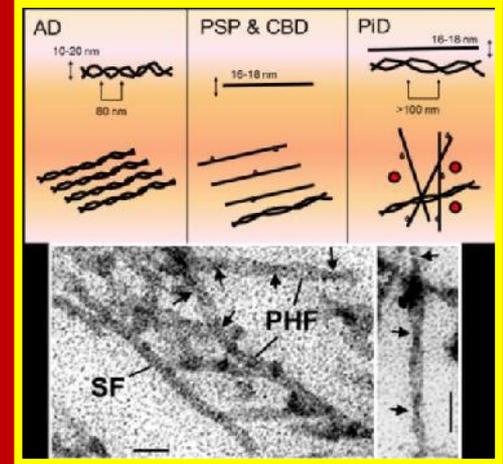
Braak Stadi = I-VI

Pre-Grovigli e Grovigli Neurofibrillari (pre-NFT e NFT)

Intracellulari

Tau iperfosforilata

- Filamenti a doppia elica 3R = 4R
- Filamenti dritti 4R > 3R
- Filamenti contorti



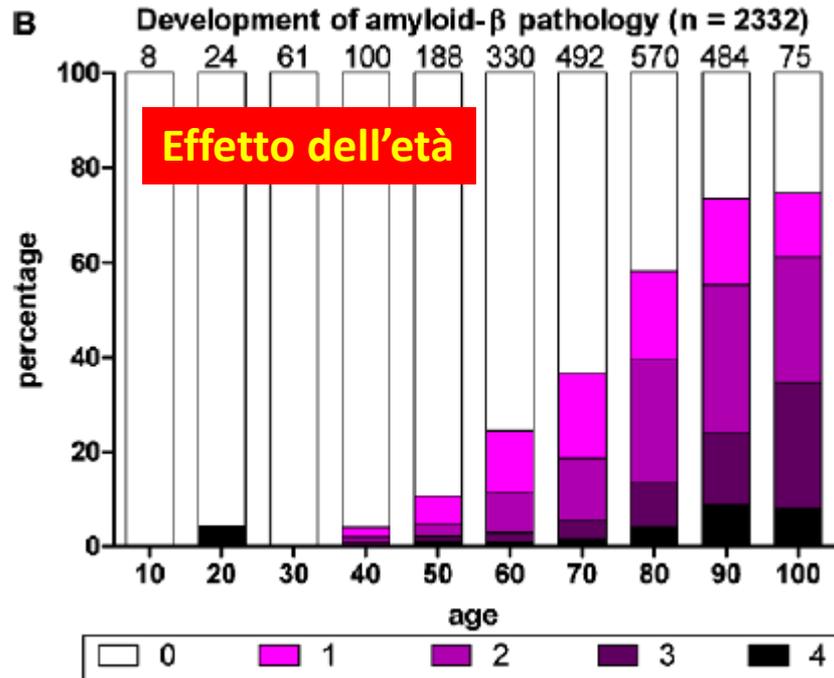
NFT Fantasma extracellulari. Morte neuronale

# Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years

J Neuropathol Exp Neurol. 2011, 70, 960-969

Braak H et al.

**Accumulo di A $\beta$ :  
Fasi di estensione  
Thal**

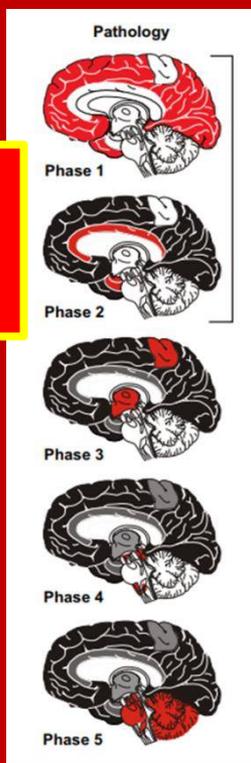


**L'accumulo di A $\beta$  è raro  
prima dei 40 anni. A 100  
anni il 25% dei soggetti non  
ha accumulo. L'accumulo di  
A $\beta$  non è indotto dall'età.**

NEUROLOGY 2002;58:1791-1800

**Phases of A $\beta$ -deposition in the human  
brain and its relevance for the  
development of AD**

Thal DR et al.



**Sedi di estensione delle Fasi Thal**

0	1	2	3	4	5
Nessun accumulo	Isocorteccia frontale, parietale, occipitale, temporale, eccetto precuneo; strati II-V	Limbica. Allocorteccia entorinale, insula, amigdala, cingolato, isocorteccia strato I	Gangli della base, proencefalo basale, precuneo, talamo, ipotalamo, <u>allocorteccia CA1</u>	Mesencefalo e proencefalo basale, collicoli, nucleo rosso, <u>allocorteccia CA4</u>	Ponte, midollo allungato, cervelletto, locus coeruleus, nn. raphe

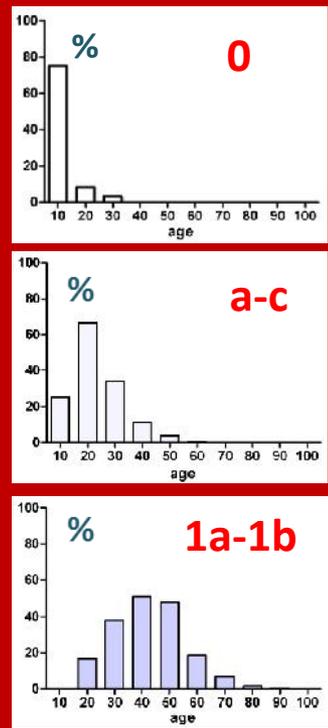
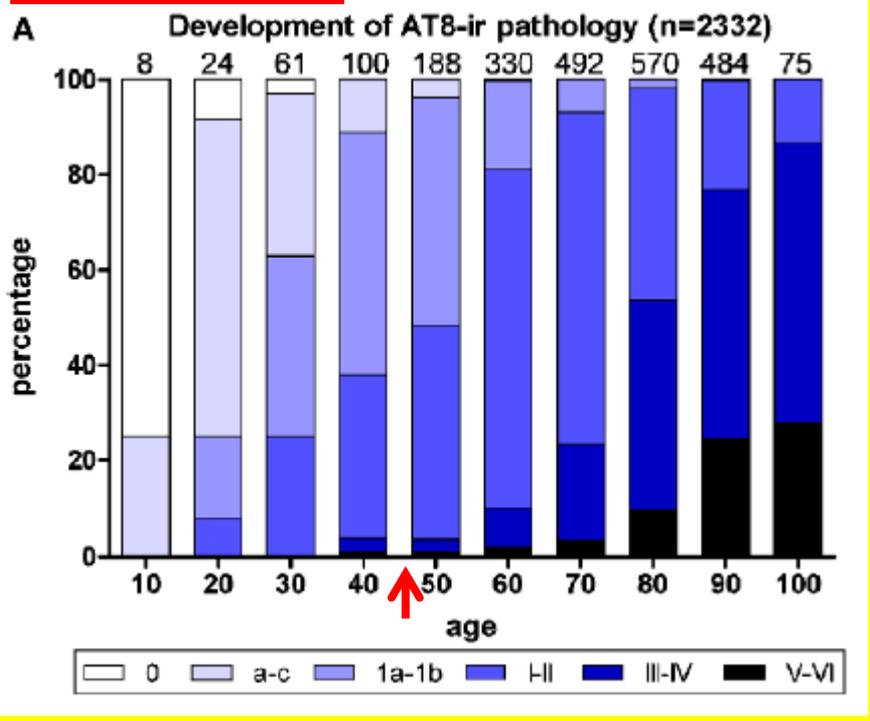
# Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years

J Neuropathol Exp Neurol. 2011, 70, 960-969

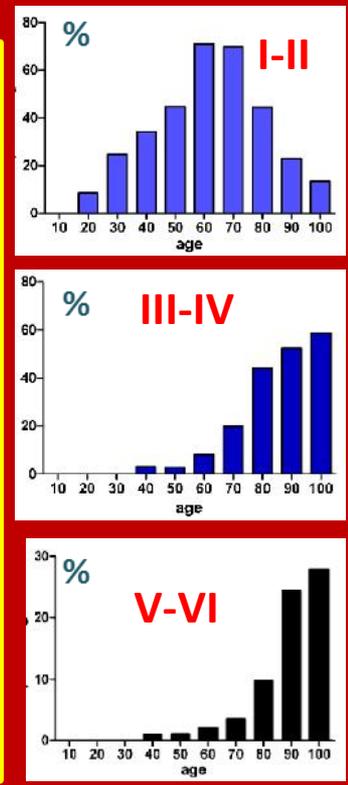
Braak H et al.

**Accumulo di p-Tau: fasi di estensione Braak**

## Effetto dell'età



**All'età di 40 anni il 100% dei soggetti ha depositi di p-Tau temporale mediale 1a-III. All'età di 80 anni il 100% dei soggetti ha depositi di p-Tau I-VI. L'accumulo di NFT è indotto dall'età**



0	a	b	c	1a	1b	I-II	III-IV	V-VI
Nessun accumulo	(LC) Locus Coeruleus prossimale al soma	LC soma e dendriti. Tegmento del Mesencefalo	N. Raphe N. magno-cellulare	Lobo temporale mediale (assoni)	Corteccia trans-entorinale	Corteccia entorinale Ippocampo	Corteccia temporale Insula Corteccia fronto-basale	Corteccia prefrontale Corteccie associative Corteccia primaria sensitiva e motoria
Stadi Braak di accumulo di Tau pre-NFT						Stadi Braak di accumulo di Tau NFT		

National Institute on Aging–Alzheimer’s Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease

Alzheimers Dement. 2012, 8, 1-13

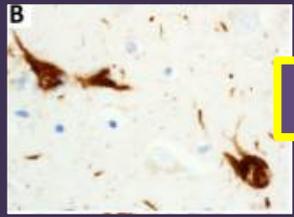
Hyman BT et al.

Application of the Condensed Protocol for the NIA-AA guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease in an academic clinical practice

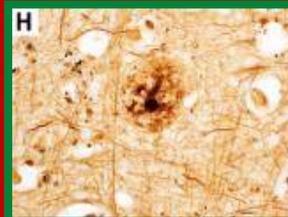
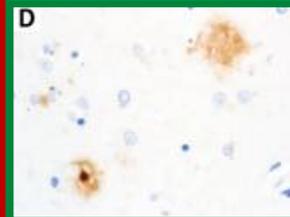
Bharadwaj R et al.

AD Diagnosi autoptica

Histopathology. 2018, 72, 433–440



Accumulo di P-tau (pre-NFT e NFT)



Accumulo Aβ Placche diffuse e neuritiche

CLASSIFICATION

AD neuropathologic change should be ranked along three parameters (Amyloid, Braak, CERAD) to obtain an “ABC score”:

A. Aβ plaque score (modified from Thal, et al [34]):

- A0 no Aβ or amyloid plaques
- A1 Thal phases 1 or 2
- A2 Thal phase 3
- A3 Thal phases 4 or 5

B. NFT stage (modified from Braak for silver-based histochemistry [21] or phospho-tau immunohistochemistry [89])

- B0 no NFTs
- B1 Braak stage I or II
- B2 Braak stage III or IV
- B3 Braak stage V or VI

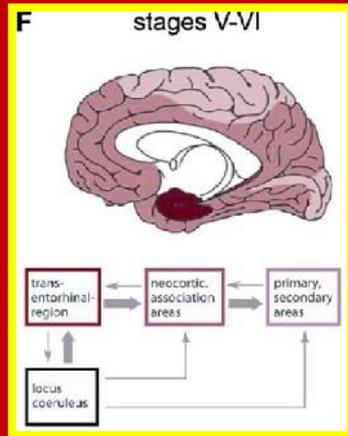
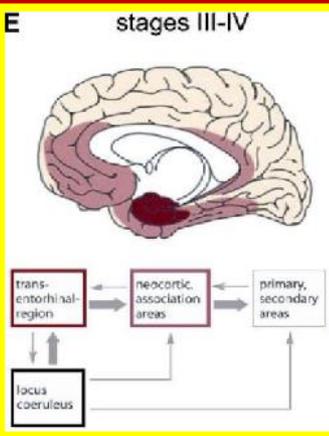
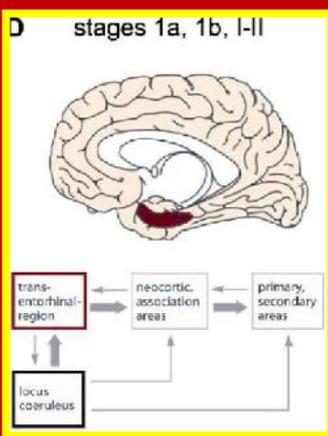
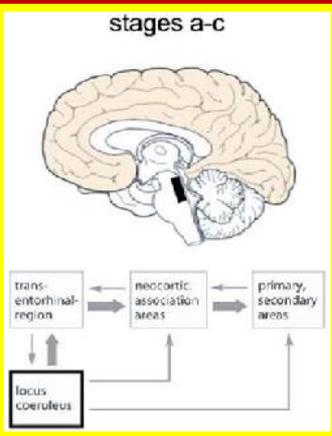
C. Neuritic plaque score (modified from CERAD [31])

- C0 no neuritic plaques
- C1 CERAD score sparse
- C2 CERAD score moderate
- C3 CERAD score frequent

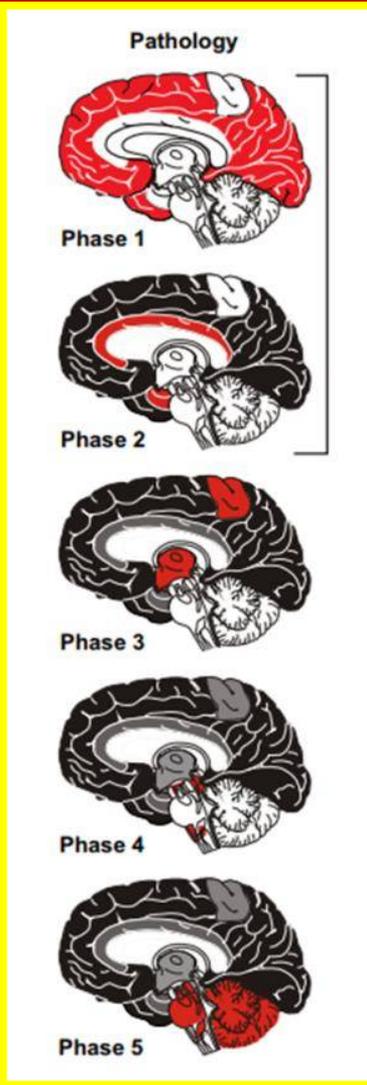
**Score A-B-C**

- Alterazione neuropatologica Non-AD
- Bassa alterazione neuropatologica AD
- Intermedia alterazione neuropatologica AD
- Alta alterazione neuropatologica AD

Alterazione Neuropatologica AD		B: NFT score (Braak stage) <sup>1</sup>		
A: Aβ/amyloid plaque score (Thal phases) <sup>2</sup>	C: Neuritic plaque score (CERAD) <sup>3</sup>	B0 or B1 (None or I/II)	B2 (III/IV)	B3 (V/VI)
A0 (0)	C0 (none)	Not <sup>4</sup>	Not <sup>4</sup>	Not <sup>4</sup>
A1 (1/2)	C0 or C1 (none to sparse)	Low	Low	Low <sup>5</sup>
	C2 or C3 (mod. to freq.) <sup>7</sup>	Low	Intermediate	Intermediate <sup>5</sup>
A2 (3)	Any C	Low <sup>6</sup>	Intermediate	Intermediate <sup>5</sup>
A3 (4/5)	C0 or C1 (none to sparse)	Low <sup>6</sup>	Intermediate	Intermediate <sup>5</sup>
	C2 or C3 (mod. to freq.)	Low <sup>6</sup>	Intermediate	High



**Fase 0**



**J Neuropathol Exp Neurol. 2011, 70, 960-969**

**Braak H et al.**

**Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years**  
 Heiko Braak, MD, Dietmar R. Thal, MD, Estifanos Ghebremedhin, MD, and Kelly Del Tredici, MD, PhD

Traiettorie spaziali di Aβ e Tau	Traiettorie temporali di Aβ e Tau
Nelle fasi Tau a - c non c'è mai accumulo associato di Aβ	Dopo i 50 anni il 100% delle persone ha accumulo Tau fasi I-II ed il 10% raggiunge III-IV
In ciascuna delle fasi Tau 1a – VI, può essere associato accumulo di Aβ, con qualunque estensione 0 - 5	Dopo gli 80 anni il 100% delle persone ha accumulo Tau fasi I-VI
	L'accumulo di Aβ può intervenire a qualunque età > 40 anni ed ha velocità di estensione diverse

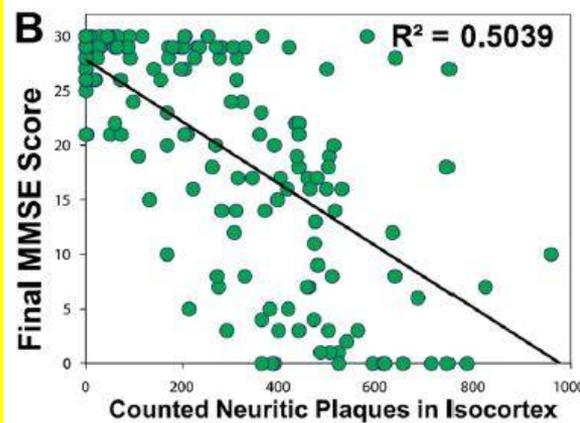
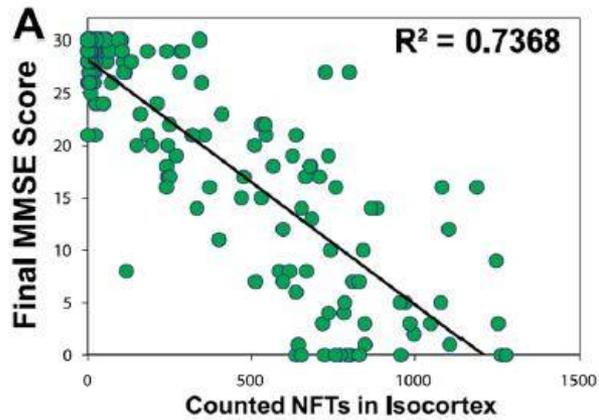
# Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature

Nelson PT et al.

J Neuropathol Exp Neurol. 2012, 71, 362–381

N. 178 pazienti AD senza patologie associate; neuropatologia e stato cognitivo pre mortem

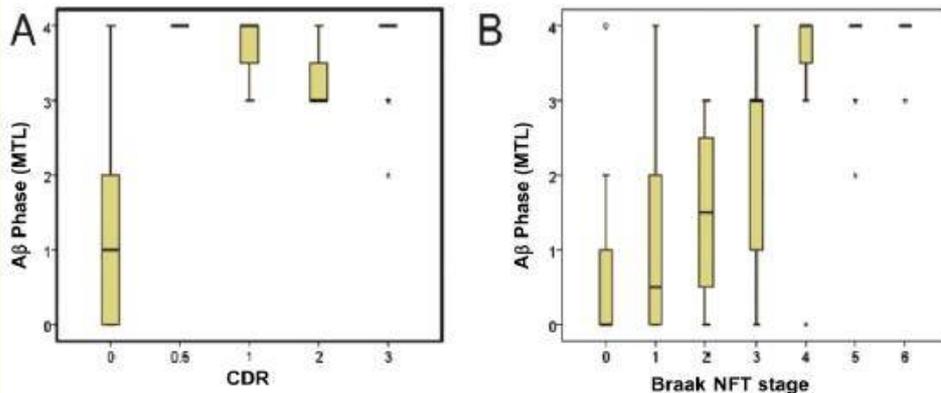
Stato cognitivo in AD.  
Correlazione con NFT e correlazione bassa con placche neuritiche A $\beta$



J Neuropathol Exp Neurol. 2007, 66, 1136–1146

Nelson et al.

Clinicopathologic Correlations in a Large Alzheimer Disease Center Autopsy Cohort: Neuritic Plaques and Neurofibrillary Tangles “Do Count” When Staging Disease Severity



A. Il massimo carico di A $\beta$  viene raggiunto già con CDR = 0.5  
B. L'estensione del progressivo accumulo Tau fino a stadio IV Braak è riferita all'aggravamento delle funzioni cognitive da CDR 0.5 a CDR 3

# Impact of Multiple Pathologies on the Threshold for Clinically Overt Dementia

Kapasi A et al.

Acta Neuropathol. 2017, 134, 171–186

Neurodegenerazione da processi Non-AD

Patologie miste, singole o multiple, in Demenza AD ed in Demenze non-AD

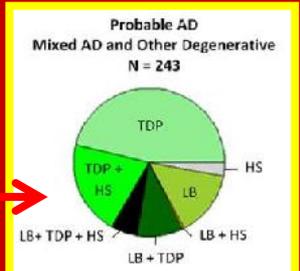
Vascolari: macroinfarti e/o microinfarti, angiopatia amiloide, arterio-arteriolosclerosi

Lewy Body: traiettoria caudale-rostrale; s. nigra, regioni limbiche, amigdala, neocorteccia

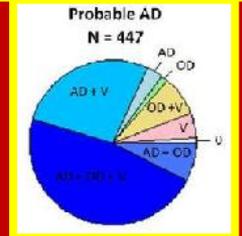
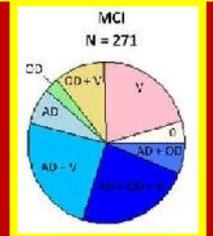
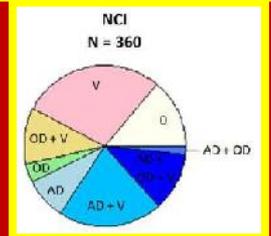
TDP-43: amigdala, corteccia entorinale, ippocampo, corteccia temporale inferiore e media

Sclerosi Ippocampale : ippocampo CA1/subiculum

Pathology	Clinical Diagnosis		
	No Cognitive Impairment (n=360)	Mild Cognitive Impairment (n=271)	Probable AD (n=447)
No Vascular or Neurodegenerative	50 (13.89%)	12 (4.43%)	4 (0.89%)
Vascular only	102 (28.33%)	57 (21.03%)	22 (4.92%)
Other Degenerative only	14 (3.89%)	8 (2.95%)	6 (1.34%)
Other Degenerative + Vascular (no AD)	41 (11.39%)	28 (10.33%)	35 (7.83%)
AD only	30 (8.33%)	20 (7.38%)	14 (3.13%)
AD + Vascular	75 (20.83%)	65 (23.99%)	122 (27.29%)
AD + Other Degenerative	6 (1.67%)	17 (6.27%)	34 (7.61%)
AD + Other Degenerative + Vascular	42 (11.67%)	64 (23.62%)	210 (46.98%)



Religious Orders Study (ROS)  
Memory and Aging Project (MAP)



**Criteria esclusivamente clinici non sono ideali per presumere la presenza di neuropatologia AD per formulare la diagnosi di AD**

**10-30% con diagnosi clinica di AD non hanno riscontro neuropatologico di AD in autopsia**

**«In vivo» 10-30 % di soggetti con diagnosi clinica di AD non mostrano accumulo di A $\beta$  alla PET o bassi livelli di A $\beta$  1-42 nel CSF**

**25% dei pazienti con diagnosi neuropatologica di AD hanno un **esordio atipico non amnestico (frontale; afasico; posteriore)** ed un decorso successivo con relativamente inferiore compromissione mnestica**

**L'esordio amnestico di demenza, con successiva compromissione di aree cognitive multiple è comune a molte patologie non AD**

**Murray ME et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. Lancet Neurol. 2011, 10, 785-796**

**30-40 % di soggetti cognitivamente normali di età avanzata hanno modificazioni neuropatologiche AD in autopsia**

**30-40 % di soggetti cognitivamente normali presentano anormale accumulo di A $\beta$  alla PET o bassi livelli di A $\beta$  nel CSF**

**van Harten AC et al. Cerebrospinal fluid Abeta42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. Alzheimers Dement. 2013, 9, 481-487.**

**Jansen WJ et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. JAMA. 2015, 313, 1924-1938**

**1994 – 2001**

**Conferma dei criteri clinici di diagnosi INCDS-ADRDA**

Practice parameter for diagnosis and evaluation of dementia. (Summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1994, 44: 2203–2206

Knopman DS et al. Practice Parameter: Diagnosis of dementia. (An evidence based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001, 56, 1143-1153

**1990 – 2006**

**Circa 1700 contributi sull'uso di Biomarcatori per documentare «in vivo» la neuropatologia della Malattia di Alzheimer**

- **Profilo Liquorale**
  - bassi livelli di A $\beta$  1-42
  - alti livelli di t-Tau
  - alti livelli di p-Tau

• **Neuroimaging**

- **RMI strutturale**
  - **Atrofia temporale mediale**
  - **Riduzione volume ippocampo**
  - **Riduzione spessore della corteccia entorinale**
  - **Riduzione spessore isocorticale**
- **PET-FDG (ipometabolismo)**

Dubois B et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* . 2007, 6, 734–746.

**2007-2018**  
**Nuovi criteri di diagnosi**  
**IWG-1; IWG-2**

Dubois B et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* . 2010, 9, 1118–1127

Dubois B et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*, 2014, 13, 614-629

Dubois B et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016, 12, 292-323.

Dubois B. The Emergence of a New Conceptual Framework for Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Disease*. 2018, 62, 1059–1066

**2005**

**International Working Group (IWG) (Firenze). AD da entità clinico-neuropatologica a entità clinico-biologica in vivo**

- **Parametri clinici**
- **Neuropsicologia clinica**
- **Biomarcatori**



# Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria

Dubois B et al.

Lancet Neurol. 2014,13, 614–629

Dubois B et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2010, 9: 1118–1127.

Evoluzione dei criteri IWG del 2007 e del 2010

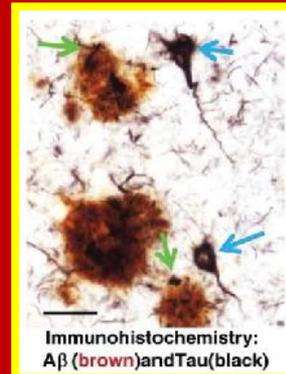
**La diagnosi di Malattia di Alzheimer (AD) è disconnessa dal quadro di Demenza**

La AD è un Continuum in cui si strutturano - in anni - due patologie :

- Deposizione di A $\beta$
- Deposizione di Tau iperfosforilata (NFT)

La presenza delle due patologie è evidenziabile:

- in autopsia in soggetti cognitivamente normali
- «in vivo» decenni prima dell'insorgenza dei sintomi clinici, anche lievi



AD Preclinica

AD Asintomatica:  
Assenza di sintomi  
Forme sporadiche

AD Presintomatica:  
Assenza di sintomi  
Forme da provata  
mutazione genetica

AD Prodromica

Disturbo  
cognitivo (tipico  
o atipico)  
Non interferenza  
con la  
funzionalità  
quotidiana

AD Demenza

Forma tipica amnestica

Forme atipiche

Occipito-temporale

Biparietale

Logopenica

Frontale

Forme miste

Lewy Body, Vascolari,  
Idrocefalo normoteso,  
Sclerosi ippocampale

AD Continuum



Dubois B et al.

Lancet Neurol. 2014,13, 614-629

Dubois B et al.

Alzheimers Dement. 2016, 12, 292-323

Qualunque quadro clinico pertinente

Biomarcatori dei criteri IWG-2

Biomarcatori di diagnosi (specifici)

- Bassi livelli di Aβ 1-42 CSF
- Alti livelli di t-Tau CSF
- Alti livelli di p-Tau CSF

OPPURE

- Accumulo di Aβ alla PET

Biomarcatori di progressione (non specifici)

- Atrofia temporale mediale con riduzione del volume dell'ippocampo

OPPURE

- Ipometabolismo PET-FDG in aree corticali pertinenti

Criticità

- Il *profilo* CSF AD non equivale alla positività Aβ-PET
- I livelli alti di t-Tau non equivalgono ai livelli alti di p-Tau
- Alti livelli di t-Tau isolati non sono specifici di AD
- L'accumulo Aβ-PET non prevede la successiva obbligatoria presenza di NFT

Se uno dei due biomarcatori è positivo la diagnosi è AD

Modifiche 2016

Asintomatico

Asintomatico  
O  
Sintomatico

Aβ+ O Tau +

Aβ+ E Tau +

Asintomatico a rischio AD

AD preclinica  
O  
AD clinica

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

McKhann GM et al.

AD Demenza

Alzheimers Dement. 2011, 7, 263-269

Categoria diagnostica clinica	Accumulo di A $\beta$ (PET A $\beta$ o CSF A $\beta$ 1-42)	Danno neuronale (PET-FDG, CSF t-Tau o p-Tau, atrofia MRI)	Probabilità di AD con Biomarcatori
<b>AD Probabile (forme con presentazione clinica tipica amnestica e atipica non amnestica)</b>			
Criteri clinici predefiniti	Non disponibili, in conflitto, indeterminati	Non disponibili, in conflitto, indeterminati	I Biomarcatori non sono informativi
Processo AD ? 3 livelli di evidenza	Non disponibili o indeterminati	Positivi	Probabilità indeterminata
	Positivi	Non disponibili o indeterminati	Probabilità indeterminata
	Positivi	Positivi	Probabilità alta
<b>AD Possibile (forme con presentazione clinica atipica non amnestica e forme miste)</b>			
Criteri clinici predefiniti	Non disponibili, in conflitto, indeterminati	Non disponibili, in conflitto, indeterminati	I Biomarcatori non sono informativi
Processo AD ? Evidenza	Positivi	Positivi	Probabilità alta; non è esclusa altra causa
<b>Non sono soddisfatti i criteri clinici di AD Probabile o di AD Possibile (Non-AD ?)</b>			
Processo AD ? Evidenza	Negativi	Negativi	Probabilità bassissima

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

Albert MS et al.

Alzheimers Dement. 2011, 7, 270-279

**Disturbo Cognitivo Lieve (MCI) dovuto ad AD (AD Prodromica)**

Categoria diagnostica		Accumulo di A $\beta$ (PET A $\beta$ o CSF A $\beta$ 1-42)	Danno neuronale (PET-FDG, CSF t-Tau o p-Tau, atrofia MRI)	Probabilità di AD con Biomarcatori
MCI - criteri clinici predefiniti				
		Non disponibili, in conflitto, indeterminati	Non disponibili, in conflitto, indeterminati	I Biomarcatori non sono informativi
MCI dovuto ad AD				
Processo AD ? 2 livelli di evidenza	Non disponibili o indeterminati	Positivi	Non disponibili o indeterminati	Probabilità intermedia
	Positivi	Non disponibili o indeterminati		
	Positivi	Positivi	Probabilità molto alta	
MCI improbabilmente dovuto ad AD				
Processo AD ?	Negativi	Negativi	Probabilità molto bassa	

Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease:  
Recommendations from the National Institute on Aging-  
Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines  
for Alzheimer's disease

Sperling RA et al.

Alzheimers Dement. 2011, 7, 280-292

AD Preclinica ed  
AD Continuum

AD Preclinica

3-4 anni

MCI da AD

Demenza AD

Cognizione normale

Stadio 1.

- Amiloidosi:
  - bassi livelli di A $\beta$  1-42 CSF
  - accumulo di A $\beta$  alla PET

Stadio 2.

- Amiloidosi +
- Neurodegenerazione:
  - ipometabolismo FDG-PET
  - alti livelli t-Tau/p-Tau CSF
  - atrofia MRI

- Possono coesistere sintomi non cognitivi lievi (apatia, depressione, ansia, irritabilità)
- Mild Behavioral Impairment (MBI)

Disurbo cognitivo di transizione

- Disturbo soggettivo. Test normali (\* ma con prestazioni inferiori rispetto ai precedenti 1-3 anni oppure con prestazioni inferiori nei successivi 6 mesi (soggetto controllo di sé stesso)
- Anosognosia . Disturbo notato da altri. Test normali (\* Stesse caratteristiche). Non sono presenti sufficienti caratteristiche per diagnosi di MCI

Disturbo  
Cognitivo  
di  
transizione

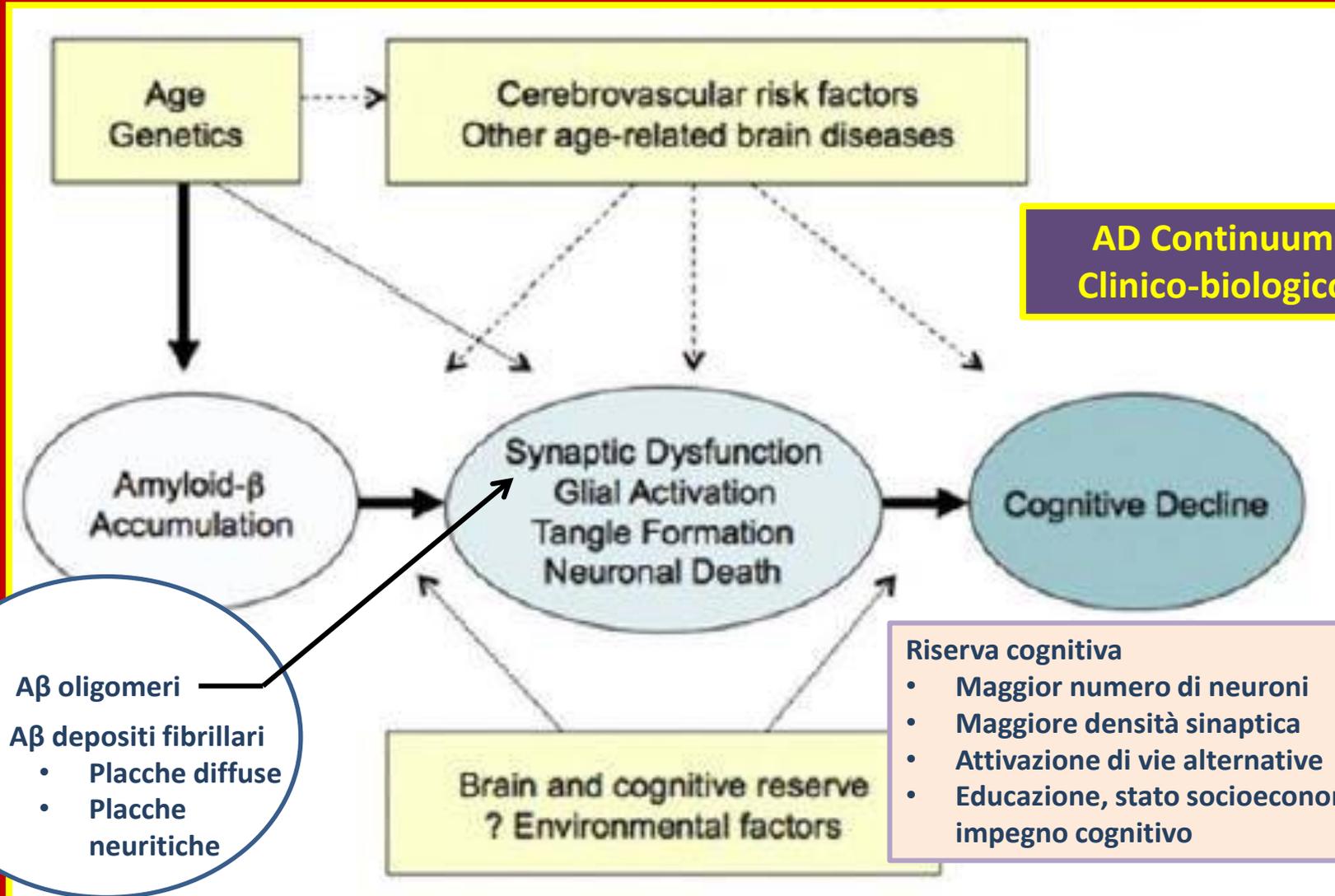
Stadio 3.

Amiloidosi + Neurodegenerazione  
+  
Lievi sintomi cognitivi < MCI

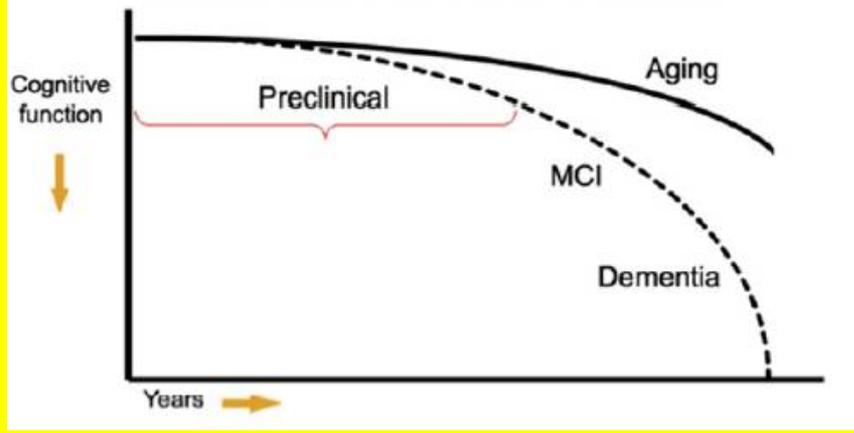
Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease:  
Recommendations from the National Institute on Aging-  
Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines  
for Alzheimer's disease

Sperling RA et al.

Alzheimers Dement. 2011, 7, 280–292



## Criteria NIA-AA 2011



### Innovazioni essenziali

- Viene definito il AD continuum
  - AD Preclinica in 3 stadi con durata di 10-20 aa; sintomi di transizione; MBI
  - MCI
  - AD Demenza
- Criteri clinici per AD Preclinica, MCI, Demenza
- I Biomarcatori, se disponibili, sono incorporati tra i criteri di supporto alla diagnosi, che non è solo «di esclusione» (NINCDS-ADRDA)

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

McKhann GM et al.

The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

Albert MS et al.

Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

Sperling RA et al.

### Criticità

- Per definire la presenza di amiloidosi, i bassi livelli di A $\beta$  1-42 CSF e l'accumulo di A $\beta$  corticale alla PET sono considerati intercambiabili, ma non è definito se i 3 marcatori di Neurodegenerazione siano da considerarsi intercambiabili
- T-tau CSF e p-Tau CSF sono considerati intercambiabili; non si distingue la formazione di NFT con Tau iperfosforilata (specifica) da Neurodegenerazione (aspecifica)

# A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers

Jack CR, Jr et al.

Neurology® 2016, 87, 539–547

**Nuova  
classificazione dei  
Biomarcatori**

## Misurazione «in vivo» del processo neuropatologico in AD

7

**Biomarcatori**

**Processi neuropatologici: tre categorie binarie (+/-)**

**Sorgente**

**Depositi di A $\beta$  fibrillare**

**Depositi di Tau (NFT)**

**Neurodegenerazione**

**A**

**T**

**(N)**

**Liquor (CSF)**

**Livelli CSF di A $\beta$  1-42**

**Livelli CSF di p-Tau (\*)**

**Livelli di CSF t-Tau (\*\*)**

**Neuroimmagini  
molecolare**

**PET-A $\beta$   
(quantità e sedi di  
deposito)**

**PET-Tau  
(quantità e sedi di  
deposito)**

**PET-FDG  
(ipometabolismo;  
disfunzione sinaptica e  
neuronal)**

**Neuroimmagini  
strutturale**

**MRI (atrofia)  
(volume cerebrale; volume  
ippocampo; spessore corticale)**

**Abbreviazione**

**A +/-**

**T +/-**

**(N) +/-**

**Significato nella  
AD**

**Indice specifico per  
presenza di depositi di A $\beta$   
fibrillare (placche  
neuritiche e diffuse)**

**(\*) Indice specifico per  
presenza di depositi di  
Tau iperfosforilata**

**(\*\*) Indice non specifico  
(neurodegenerazione  
indotta da molteplici  
cause diverse da AD)**

# CSF Biomarkers and Incipient Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment

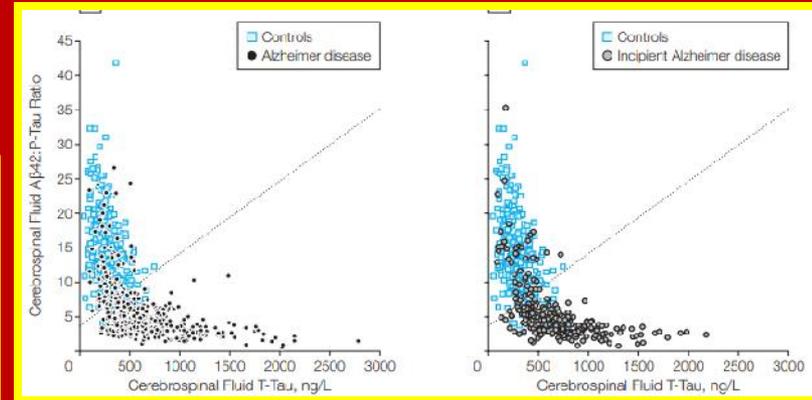
Mattsson N et al.

CSF p-Tau  
e NFT

JAMA. 2009, 302, 385-393

750 soggetti con MCI, 529 con AD, 304 controlli (età 43-91 aa) seguiti per 2-11 aa. 330 MCI stabili; 330 MCI evolutivi; 271 MCI-AD; 59 MCI-Demenza non-AD

Il rapporto CSF A $\beta$  1-42/p-Tau decresce in maniera non lineare al crescere dei livelli di CSF t-Tau in AD. La relazione (CSF A $\beta$  1-42/p-Tau = 3.694 + 0.0105 CSF t-Tau discrimina AD da controlli con sensibilità 85% e MCI evolutivi in AD con sensibilità 83% e specificità 88%

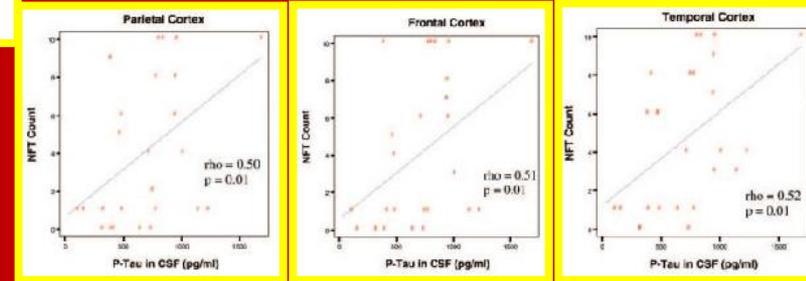


CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease

Buerger K et al.

Brain. 2006, 129, 3035-3041

Significativa correlazione tra livelli di CSF p-Tau e NFT neocorticali (frontali, parietali, temporali)

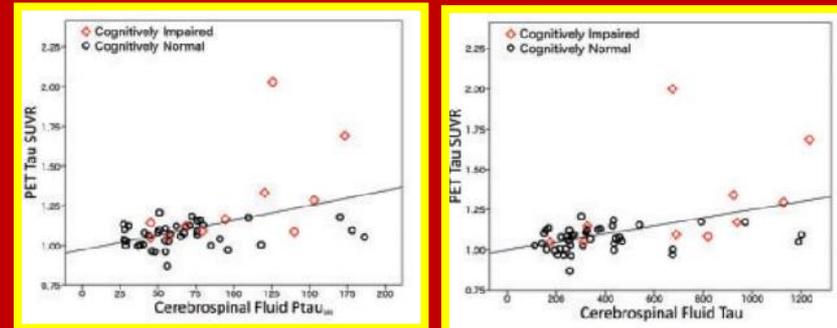


The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging

Gordon BA et al.

BRAIN. 2016, 139, 2249-2260

Significativa correlazione tra carico lesionale PET-Tau e livelli CSF p-Tau e t-Tau



# NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Jack CR jr et al.

## p-Tau CSF correla con:

- Carico lesionale da NFT isocorticali in autopsia di AD
- Concentrazione di p-Tau in omogenati di tessuto autoptico in AD
- Carico lesionale PET-Tau in soggetti cognitivamente normali ed AD

CSF p-Tau misura il processo di iperfosforilazione pre- NFT  
CSF t-Tau misura la Neuodegenerazione

## In numerose patologie i livelli di CSF t-Tau aumentano, senza parallelo aumento di CSF p-Tau:

- Stroke (incremento in fase acuta; correlazione con l'estensione della lesione; riduzione dopo settimane)
- Traumi cranici (correlazione con la prognosi ad un anno)
- Malattia di Creutzfeldt-Jakob (x 10-20 volte; correlazione con la rapidità di decorso)
- Demenza vascolare
- Demenza Frontotemporale (il basso rapporto CSF p-Tau/t-Tau differenzia da forma frontale di AD)
- Paralisi Sopranucleare Progressiva
- Degenerazione Corticobasale
- Malattia a Corpi di Lewy

Hesse C et al. Transient increase in total tau but not hosphor-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. Neurosci Lett. 2001, 297, 187-190

Ost M et al. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. Neurology. 2006, 67, 1600-1604

Otto M et al. Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Neurosci Lett. 1997, 225, 210-212

Blennow K et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2010, 6, 131–144

Meeter LHH et al. Clinical value of neurofilament and p-tau/tau ratio in the frontotemporal dementia spectrum. Neurology. 2018, 90, e1231-e1239

# NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Jack CR Jr et al.

8 combinazioni (profili)

$A\beta + = AD$  Continuum

$A\beta + T + = AD$

$A\beta - = Non AD$

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	

N

$A\beta+$

$A\beta-$

$A\beta + Tau+$  (Preclinica, MCI, Demenza)

- La combinazione dello stato delle tre categorie di Biomarcatori produce 8 profili.
- Ogni condizione clinica può essere collocata in una categoria in base al profilo individuale

- Normale
- **Alzheimer Continuum**
- Alterazione patologica non-AD

- **Alterazione patologica di AD**
- **AD**
- **Alterazione patologica di AD e Sospetta Patologia non-AD (SNAP)**

# A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers

Jack CR, Jr et al.

Neurology® 2016, 87, 539–547

NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Jack CR Jr et al.

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Innovazioni. 1

- Non viene premessa alcuna teoria patogenetica della AD (es.: «A $\beta$  first» vs. «Tau first»). Classificazione «unbiased»
- t-Tau CSF è classificata come indice di Neurodegenerazione e non ha significato equivalente a p-Tau CSF, che è invece considerata marcatore della formazione di NFT. Ciò differisce dai criteri NIA-AA 2011 e IWG 1-2 in cui CSF t-Tau e CSF p-Tau sono considerate di equivalente significato. CSF p-Tau non è surrogabile da altri indici di Neurodegenerazione (NIA-AA 2011)
- La AD in vivo, come in autopsia, viene diagnosticata se sono presenti contemporaneamente depositi di A $\beta$  e di p-Tau con NFT (definiti dai rispettivi marcatori surrogati A $\beta$  + e T +), prescindendo:
  - dalla presenza di sintomi (AD Preclinica)
  - dal tipo di sintomi clinici (AD tipica ed AD atipiche)
  - dalla gravità (AD Prodromica = MCI, tutti i tipi; AD demenza)

## Profili A T (N)

A- T- (N)-	
A+ T- (N)-	
A+ T- (N)+	
A+ T+ (N)-	AD
A+ T+ (N)+	AD
A- T+ (N)-	
A- T- (N)+	
A- T+ (N)+	

# A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers

Jack CR, Jr et al.

Neurology® 2016, 87, 539–547

NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Jack CR Jr et al.

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Innovazioni. 2

- I profili con  $A\beta + T-$ , costituiscono l'ingresso nello AD Continuum ma non diagnosi di AD (differenza con IWG 1-2); il quadro clinico diventerà AD solo se in futuro si documenterà T+.
- I profili con  $A\beta - T+$  NON costituiscono l'ingresso nello AD Continuum ed una condizione di rischio AD (differenza con IWG 1-2), poiché possono derivare da altre condizioni quali Tauopatie FTLD e Primary Age Related Tauopathy (PART)
- I profili  $A\beta-$  con T+ e/o (N+) = Sospetta Patologia Non-AD (SNAP)
- (N +/-) non rileva per la diagnosi di AD (come in neuropatologia); Neurodegenerazione è presente in molte patologie non-AD; lo schema cattura anche forme di AD con atrofia minima o assente
  - In AD (N+), pur non contribuendo alla diagnosi (differenza con NIA-AA 2011), definisce l'estensione (e la topografia) del danno

## Profili A T (N)

A- T- (N)-	
A+ T- (N)-	AD Continuum
A+ T- (N)+	AD Continuum
A+ T+ (N)-	AD
A+ T+ (N)+	AD
A- T+ (N)-	SNAP
A- T- (N)+	SNAP
A- T+ (N)+	SNAP

# A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers

Jack CR, Jr et al.

Innovazioni. 3

Neurology® 2016, 87, 539–547

NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Jack CR Jr et al.

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

## Criteria NINCDS-ADRDA

1984

Diagnosi di sindrome clinica.

AD Probabile  
AD Possibile

## Criteria IWG-1 e IWG-2

2007-2018

AD Continuum

AD Preclinica

- AD asintomatica
- AD presintomatica

Classificazione AD clinica

- AD Prodromica (MCI)
- AD Forma tipica
- AD Forma atipica
- A rischio AD (o Preclinica o Prodromica)

## NIA-AA

2011

AD continuum

AD Preclinica

- Stadio 1 ( $A\beta$ )
- Stadio 2 ( $A\beta$  + T/N)
  - Stadio 3 (di transizione); MBI

Classificazione AD Clinica

- MCI dovuto a AD
- AD Probabile
- AD Possibile

MCI amnestico. 1999

MCI amnestico e non amnestico. Dominio singolo o domini multipli. 2004

AD Continuum Biologico e Clinico . Stadi clinici 1-6

NIA-AA A/T/(N)

2016-2018

La diagnosi prescinde dalla clinica

# NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Jack CR Jr et al.

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

**Stati cognitivi e profili dei Biomarcatori**

# A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers

Jack CR et al.

Neurology® 2016, 87, 539–547

Differenze A/T/N, IWG, NIA-AA nella diagnosi di AD

**Table 1** Clinically normal individuals

A/T/N classification	NIA-AA classification preclinical AD	2014 IWG classification
A-/T-/N-	Not defined	Not defined
A+/T-/N-	Stage 1	Asymptomatic at risk of AD (if A+ established by amyloid PET)
A+/T+/N-	Stage 2/3	Asymptomatic at risk of AD
A+/T-/N+	Not defined	Asymptomatic at risk of AD (if A+ established by amyloid PET)
A+/T+/N+	Stage 2/3	Asymptomatic at risk of AD
A-/T+/N <sup>b</sup>	Not defined	Not defined
A-/T-/N <sup>b</sup>	Not defined	Not defined
A-/T+/N <sup>b</sup>	Not defined	Not defined

**Table 2** Individuals who meet clinical criteria for MCI

A/T/N score	NIA-AA classification	2014 IWG classification
A-/T-/N-	MCI, unlikely due to AD	Not defined
A+/T-/N-	MCI, core clinical criteria <sup>a</sup>	Typical AD (if A+ established by amyloid PET)
A+/T+/N-	MCI, core clinical criteria <sup>a</sup>	Typical AD
A+/T-/N+	MCI, core clinical criteria <sup>a</sup>	Typical AD (if A+ established by amyloid PET)
A+/T+/N+	MCI due to AD, high likelihood	Typical AD
A-/T+/N <sup>b</sup>	Not defined	Not defined
A-/T-/N <sup>b</sup>	Not defined	Not defined
A-/T+/N <sup>b</sup>	Not defined	Not defined

**Table 3** Individuals who meet clinical criteria for probable AD dementia

A/T/N score	NIA-AA classification	2014 IWG classification
A-/T-/N-	Dementia, unlikely due to AD	Not defined
A+/T-/N-	Intermediate likelihood; probable AD dementia; based on clinical criteria <sup>a</sup>	Typical AD (if A+ established by amyloid PET)
A+/T+/N-	High likelihood probable AD dementia; based on clinical criteria <sup>a</sup>	Typical AD
A+/T-/N+	High likelihood; probable AD dementia; based on clinical criteria <sup>a</sup>	Typical AD (if A+ established by amyloid PET)
A+/T+/N+	High likelihood AD pathophysiology	Typical AD
A-/T+/N-	Probable AD dementia; based on clinical criteria <sup>a</sup>	Not defined
A-/T-/N+	Intermediate likelihood; probable AD dementia; based on clinical criteria <sup>a</sup>	Not defined
A-/T+/N+	Intermediate likelihood; probable AD dementia; based on clinical criteria <sup>a</sup>	Not defined

- Il sistema ATN classifica tutti i soggetti in esame
- Tutte le forme SNAP (Preclinica, MCI, Demenza) non vengono classificate da IWG
- Le forme SNAP Preclinica e MCI non vengono classificate da NIA-AA
- Le forme SNAP con Demenza (Non-AD) sono classificate come AD Probabile con affidabilità intermedia da NIA-AA
- A+/T+/N- e A+T+N+ hanno classificazioni eterogenee in NIA-AA e IWG
- IWG definisce AD Tipica MCI e Demenza con sola Aβ+

# NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Jack CR Jr et al.

## Syndromal Cognitive Stage

		Cognitively unimpaired	MCI	dementia
<b>A<math>\beta</math> + = AD Continuum</b>	<b>A<sup>-</sup>T<sup>-</sup>(N)<sup>-</sup></b>	normal AD biomarkers, cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	<b>A<sup>+</sup>T<sup>-</sup>(N)<sup>-</sup></b>	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	<b>A<sup>+</sup>T<sup>-</sup>(N)<sup>+</sup></b>	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	<b>A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>(N)<sup>-</sup></b>	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI (Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
<b>A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>(N)<sup>+</sup></b>				

**AD**

Bassa probabilità di progressione a breve termine

Alta probabilità di progressione a breve termine

Probabilità di declino cognitivo a breve termine in funzione del profilo dei Biomarcatori

Per i soggetti A-, che non sono nel AD Continuum (A-T+ (N)-; A-T- (N)+; A-T+ (N)+) i criteri di previsione sono limitati

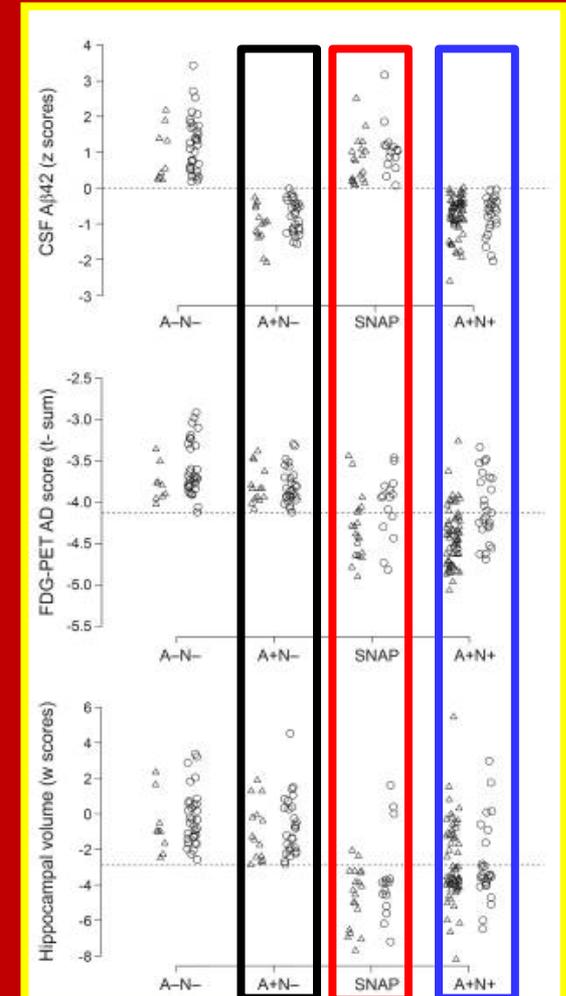
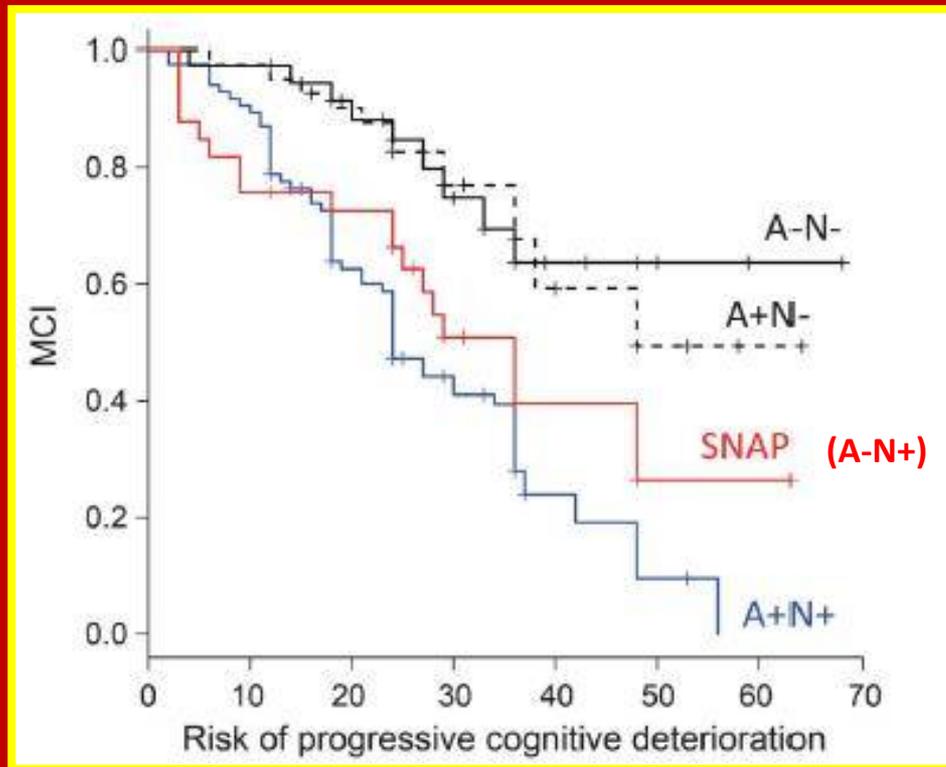
# Mild cognitive impairment with suspected nonamyloid pathology (SNAP)

Caroli A et al.

Prediction of progression

Neurology® 2015, 4, 508–515

n. 201 MCI; follow up 6 anni



MCI SNAP ha minor rischio di progressione del deterioramento cognitivo

## Il Continuum cognitivo nella AD. Stadi di malattia

NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of  
Alzheimer's disease

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Jack CR Jr et al.

Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3	Stadio 4	Stadio 5	Stadio 6
Normale	Disturbo cognitivo di transizione	Malattia prodromica (MCI)	Demenza		
			Lieve	Moderata	Grave



Stadio 1			
	Condizione confermata	Sì	NO
Nessun impatto funzionale sulla vita quotidiana			
Il soggetto non riferisce alcun declino recente nelle proprie capacità cognitive			
Il soggetto non riporta alcun sintomo <u>neurocomportamentale</u> di recente insorgenza			
Nessun segno di declino cognitivo recente o di nuovi sintomi <u>neurocomportamentali</u> percepiti da un osservatore informato			
Prestazioni in test <u>neurocognitivi</u> oggettivi ricomprese nel <u>range</u> atteso di normalità <ul style="list-style-type: none"> <li>Le prestazioni ai test possono essere rapportate ai dati normativi di riferimento, con o senza aggiustamento per sesso, età, grado di istruzione</li> </ul>			
(Non obbligatorio) Nessun segno di declino cognitivo recente o di nuovi sintomi <u>neurocomportamentali</u> sulla base di valutazioni longitudinali precedenti o da programmare, se disponibili			
<b>Soggetto cognitivamente normale</b>			

# Il Continuum cognitivo nella AD. Stadi di malattia

## NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535-562

Jack CR Jr et al.

Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3	Stadio 4	Stadio 5	Stadio 6
Normale	Disturbo cognitivo di transizione	Malattia prodromica (MCI)	Demenza		
			Lieve	Moderata	Grave



Stadio 2			
	Condizione confermata	Sì	No
Nessun impatto funzionale sulla vita quotidiana			
<b>Declino cognitivo di transizione:</b> presenza di un declino rispetto al precedente livello di funzioni cognitive. Il declino può riguardare una qualunque (o più di una) tra le aree cognitive (non esclusivamente memoria). Il declino deve rappresentare un cambiamento chiaro rispetto alle condizioni di base del soggetto, registrate nei precedenti 1-3 anni, e deve essere persistente per almeno 6 mesi			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Il declino può essere individuato in base a quanto riferito dal soggetto (<u>declino soggettivo</u>)</li> <li>Il declino può essere corroborato da una persona informata (non obbligatorio)</li> <li>Il declino può essere documentato da test cognitivi longitudinali (non obbligatorio)</li> <li>Il declino può essere documentato sia da quanto riporta dal soggetto (<u>declino soggettivo</u>), sia da test cognitivi longitudinali (*)</li> </ul>			
Quantunque la determinazione dello stato cognitivo costituisca l'obiettivo centrale, la presenza di lievi cambiamenti <u>neurocomportamentali</u> (**) può coesistere in alcuni individui e questa, piuttosto che i sintomi cognitivi, può rappresentare il principale evento lamentato dal soggetto. I sintomi <u>neurocomportamentali</u> devono avere un chiaro esordio recente, essere persistenti e non possono essere posti in relazione a vicende di vita			
<b>Declino cognitivo di transizione</b>			
(*) Le prestazioni in test cognitivi possono essere valutate in base ai dati normativi di riferimento, con o senza correzione per età, sesso, grado di istruzione			
(**) Alterazioni dell'umore, ansia, perdita delle motivazioni, apatia			

(\*) Declino Soggettivo

(\*\*)  
Mild Behavioral  
Impairment (MBI)  
Criteri ISTAART

Ismail Z et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. Alzheimers Dement. 2016, 12, 195-202

# Il Continuum cognitivo nella AD. Stadi di malattia

## NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Jack CR Jr et al.

Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3	Stadio 4	Stadio 5	Stadio 6
Normale	Disturbo cognitivo di transizione	Malattia prodromica (MCI)	Demenza		
			Lieve	Moderata	Grave

Stadio 3			
	Condizione confermata	Sì	No
Evidenza di declino cognitivo rispetto alle condizioni di base, documentabile (in associazione o in alternativa):			
<ul style="list-style-type: none"> <li>da quanto riporta il soggetto</li> <li>da quanto riporta un osservatore informato</li> <li>da variazioni verificatesi (in associazione o in alternativa):               <ul style="list-style-type: none"> <li>in test cognitivi longitudinali (*)</li> <li>in valutazioni <u>neurocomportamentali</u> (**)</li> </ul> </li> </ul>			
I disturbi cognitivi possono essere caratterizzati da una presentazione sia amnestica che non amnestica			
Le prestazioni in test cognitivi oggettivi ricadono nel <u>range</u> anormale			
Le attività di vita quotidiana vengono espletate con indipendenza, ma le difficoltà cognitive presenti possono dar luogo ad un impatto funzionale visibile, ancorché lieve, su alcune attività più complesse, le quali possono richiedere più tempo od essere meno efficienti, anche se vengono comunque completate. Questa valutazione può essere espressa dal soggetto o essere corroborata da una persona informata			
(*) Le prestazioni in test cognitivi possono essere valutate in base ai dati normativi di riferimento, con o senza correzione per età, sesso, grado di istruzione			
(**) Alterazioni dell'umore, ansia, perdita delle motivazioni, apatia			

MBI  
ISTAART

# Il Continuum cognitivo nella AD. Stadi di malattia

NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of  
Alzheimer's disease

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Jack CR Jr et al.

Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3	Stadio 4	Stadio 5	Stadio 6
Normale	Disturbo cognitivo di transizione	Malattia prodromica (MCI)	Demenza		
			Lieve	Moderata	Grave



Stadio 4			
	Condizione confermata	Sì	No
Compromissione cognitiva sostanziale progressiva che riguarda numerose aree cognitive (***) e/o sostanziale compromissione <u>neurocomportamentale</u> (**) progressiva			
La compromissione è documentabile:			
• da quanto riporta il paziente			
• da quanto riporta un osservatore informato			
• da modificazioni di test cognitivi longitudinali (*)			
Si verifica un evidente impatto sulle attività di vita quotidiana con compromissione soprattutto di attività strumentali			
Non più indipendente. Il soggetto richiede assistenza occasionale nelle attività quotidiane			
<b>Demenza lieve</b>			
(*) Le prestazioni in test cognitivi possono essere valutate in base ai dati normativi di riferimento, con o senza correzione per età, sesso, grado di istruzione			
(**) Alterazioni dell'umore, ansia, perdita delle motivazioni, apatia			
(***) I disturbi cognitivi possono essere caratterizzati da una presentazione sia amnestica che non amnestica			

**MBI  
ISTAART**

**Il Continuum  
cognitivo nella AD.  
Stadi di malattia**

**NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of  
Alzheimer's disease**

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Jack CR Jr et al.

Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3	Stadio 4	Stadio 5	Stadio 6
Normale	Disturbo cognitivo di transizione	Malattia prodromica (MCI)	Demenza		
			Lieve	Moderata	Grave



**Stadio 5**

	Condizione confermata	Sì	No
Compromissione cognitiva progressiva (*) (***) o modificazioni <u>neurocomportamentali</u> (**)			
Esteso impatto funzionale sulle attività della vita quotidiana, con compromissione delle attività d base			
Il soggetto non è più indipendente. E' necessaria frequente assistenza nelle attività di vita quotidiana			
<b>Demenza moderata</b>			

(\*) Le prestazioni in test cognitivi possono essere valutate in base ai dati normativi di riferimento, con o senza correzione per età, sesso, grado di istruzione

(\*\*) Alterazioni dell'umore, ansia, perdita delle motivazioni, apatia

(\*\*\*) I disturbi cognitivi possono essere caratterizzati da una presentazione sia amnestica che non amnestica

**Il Continuum  
cognitivo nella AD.  
Stadi di malattia**

**NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of  
Alzheimer's disease**

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Jack CR Jr et al.

Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3	Stadio 4	Stadio 5	Stadio 6
Normale	Disturbo cognitivo di transizione	Malattia prodromica (MCI)	Demenza		
			Lieve	Moderata	Grave



Stadio 6			
	Condizione confermata	Sì	No
Compromissione cognitiva progressiva (*) (***) o modificazioni <u>neurocomportamentali</u> (**)			
L'intervista clinica non è più possibile			
Completa dipendenza causata dal grave impatto funzionale sulle attività di vita quotidiana, inclusa la compromissione della capacità di prendersi cura della propria persona			
<b>Demenza grave</b>			
(*) Le prestazioni in test cognitivi possono essere valutate in base ai dati normativi di riferimento, con o senza correzione per età, sesso, grado di istruzione			
(**) Alterazioni dell'umore, ansia, perdita delle motivazioni, apatia			
(***) I disturbi cognitivi possono essere caratterizzati da una presentazione sia amnestica che non amnestica			

# NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Jack CR Jr et al.

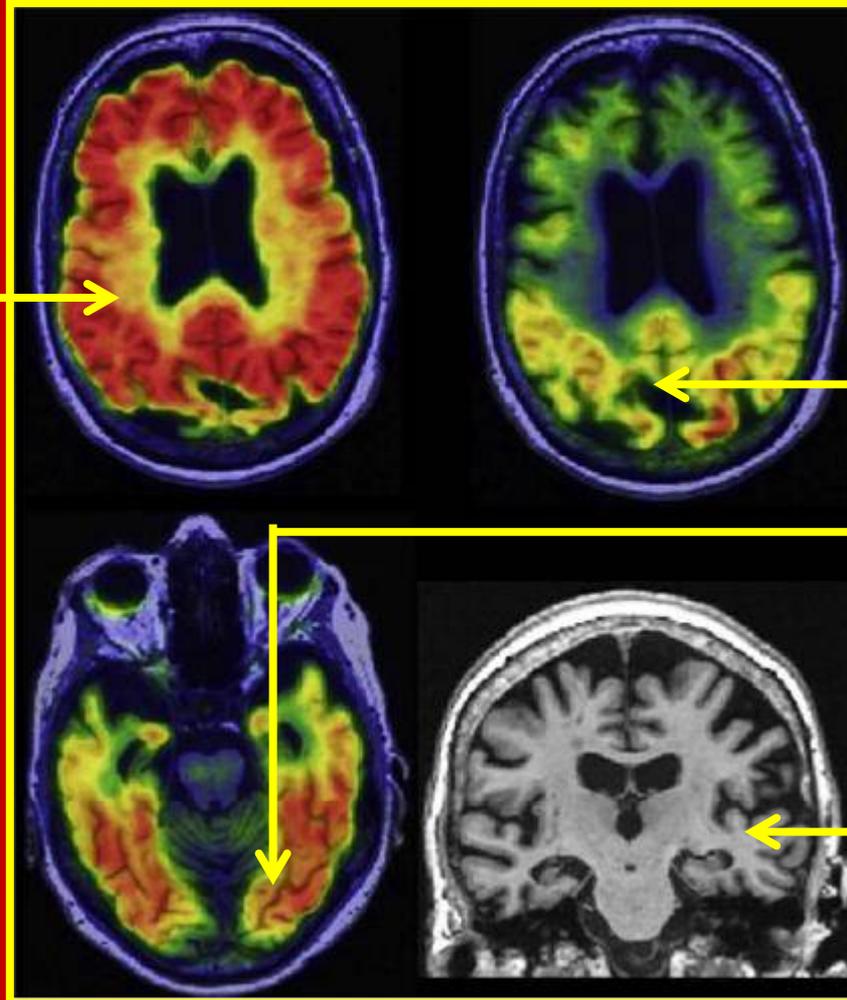
Demenza con esordio amnestico, e successivi domini multipli. 75 anni

PET-PCB con accumulo isocorticale di A $\beta$  (Fase >3)

Profilo A+ T+ (N)+

Demenza da Malattia di Alzheimer

A T (N). Esempio 1



PET-Flortaucipir con accumulo temporale e parietale posteriore di Tau

MRI con marcata atrofia bitemporale mediale, biparietale mediale laterale, cingolato

# NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Jack CR Jr et al.

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Soggetto di 67 anni.  
Nessuna alterazione  
cognitiva

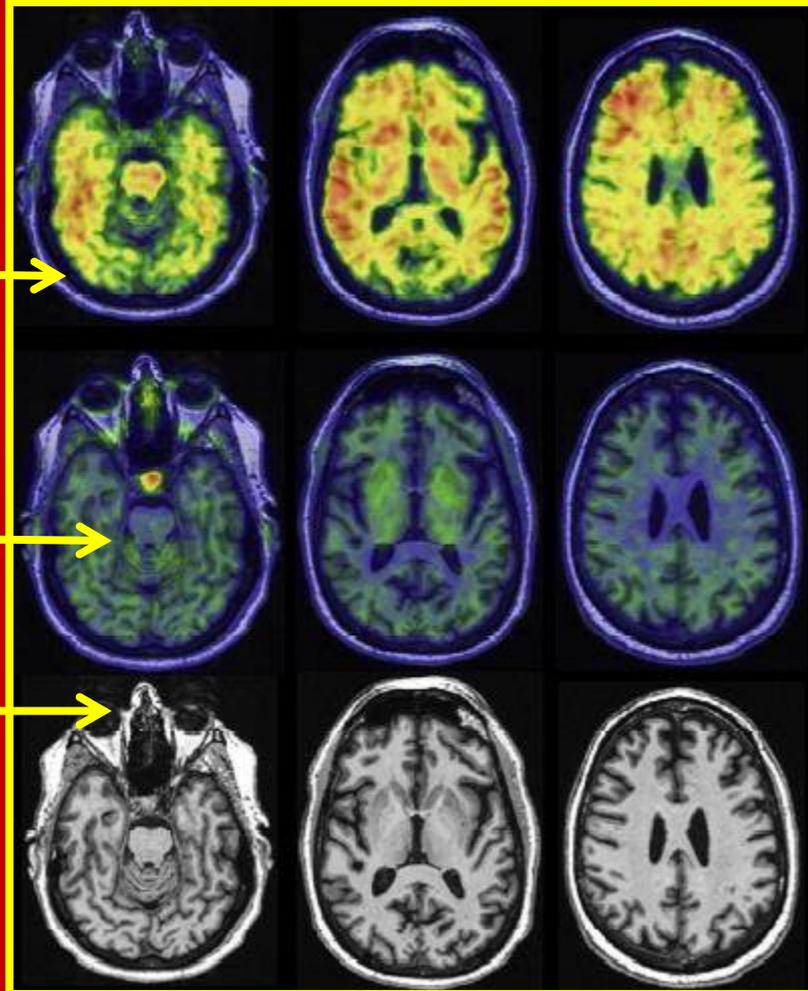
PET-PCB con  
accumulo isocorticale  
di A $\beta$

PET-Flortaucipir  
senza accumulo di  
Tau

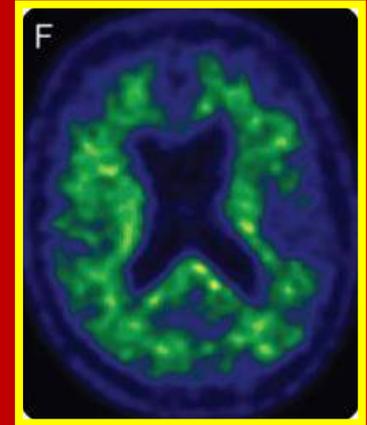
MRI senza atrofia

**Profilo A+ T- (N)-**

**AD Continuum  
(isolata alterazione  
specifica di AD)**



**A T (N). Esempio 2**



Soggetto di 93 anni.  
Nessuna alterazione  
cognitiva.  
PET –PCB negativa  
per acumulo di A $\beta$

# NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

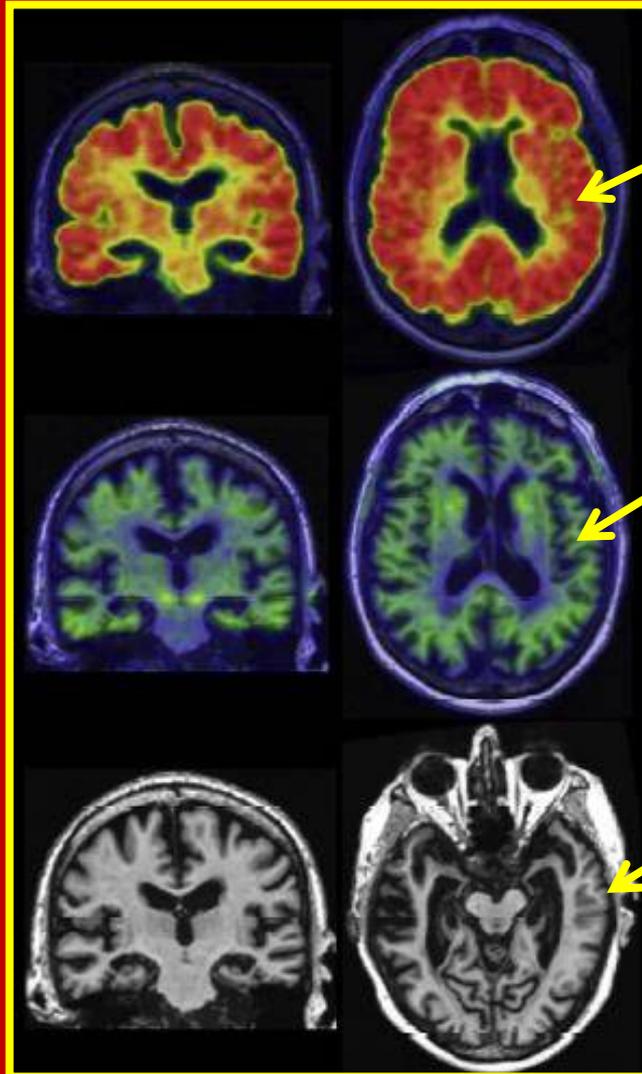
Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Jack CR Jr et al.

Alterazione patologica di AD con associata Sospetta Patologia non-Alzheimer.  
91 anni.  
Demenza prevalentemente amnestica

Profilo A+ T- (N)+

AD Continuum. Isolata alterazione specifica di AD, associata a Neurodegenerazione



PET-PCB con accumulo corticale di A $\beta$  (Fase >4)

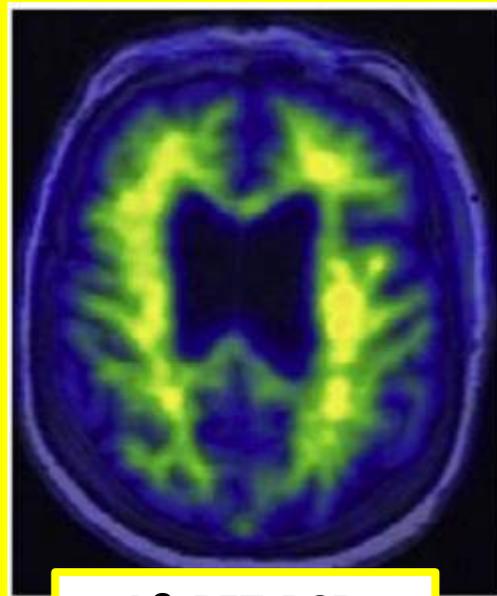
PET-Flortaucipir senza accumulo di Tau

MRI con marcata atrofia bitemporale mediale, biparietale mediale laterale, cingolato

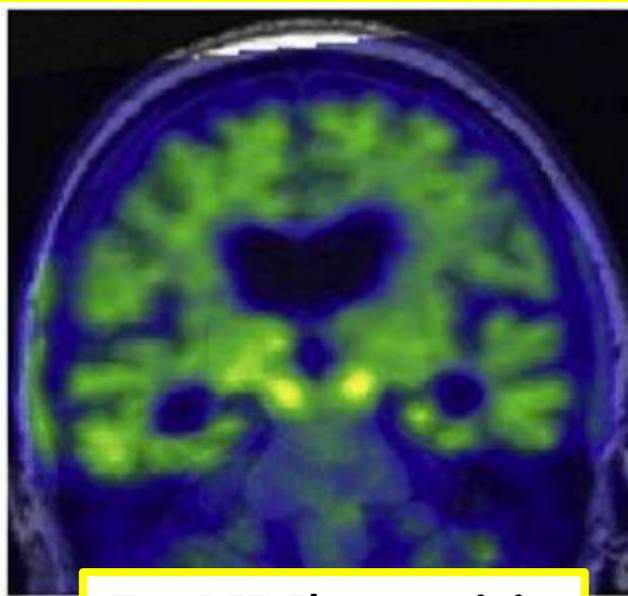
# NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Jack CR Jr et al.

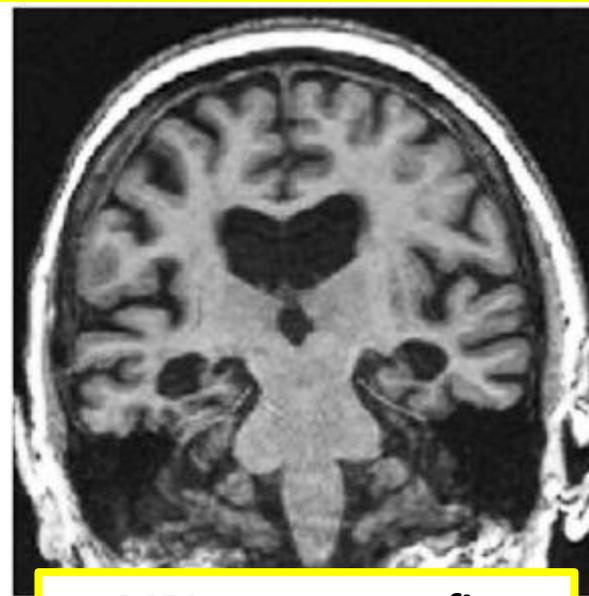
Alzheimers Dement. 2018, 14, 535-562



**Aβ-PET-PCB:**  
normale



**Tau-PET-Fluortaucipir:**  
normale



**MRI:** severa atrofia  
temporale mediale

**Profilo A- T- (N)+**

**Demenza da Sospetta  
Patologia Non Alzheimer  
(SNAP)**

**Demenza con Alterazione patologica non-AD**

**Sospetto clinico dopo Aβ-PET e Tau-PET negative: Sclerosi Ippocampale  
Autopsia: Sclerosi Ippocampale da TDP-43.**

Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients

Siemers ER et al.

**(!) N. 56/251 (22%) di soggetti con diagnosi AD (criteri NINCDS-ADRDA) hanno mostrato negatività Aβ-PET (= Non-AD)**

Alzheimer's & Dementia. 2016, 12, 110-120

# Alzheimer Disease: New Concepts on Its Neurobiology and the Clinical Role Imaging Will Play

Jack CR Jr

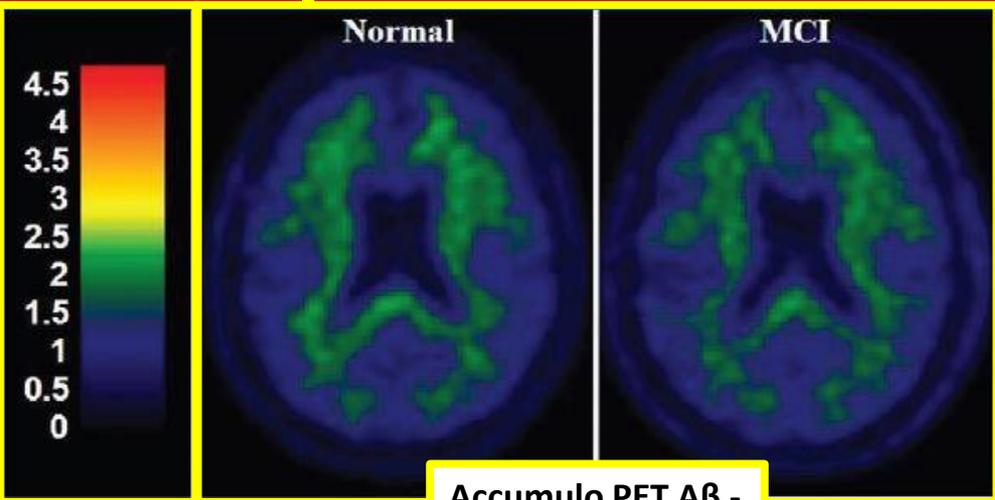
Radiology. 2012, 263, 344-362

## Spettro PET-PiB di depositi di Aβ

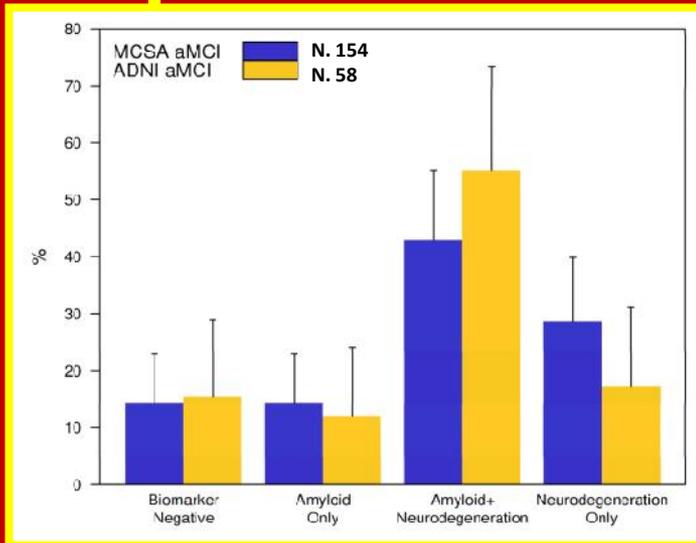
Criteria for Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease in the Community

Petersen RC et al.

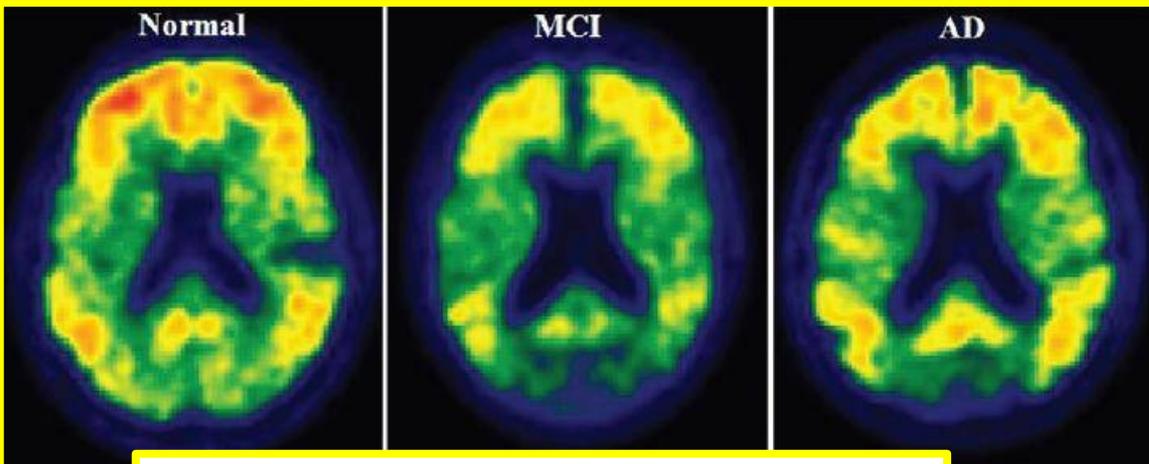
Ann Neurol. 2013, 74, 199-208



Accumulo PET Aβ -



Percentuali di soggetti con MCI amnestico PET Aβ - : 30-40%



Accumulo PET Aβ + di pari entità e localizzazione

	Normali	MCI	AD-D NINCDS- ADRDA
PET Aβ +	30%	60%	80%
PET Aβ -	70%	40%	20%

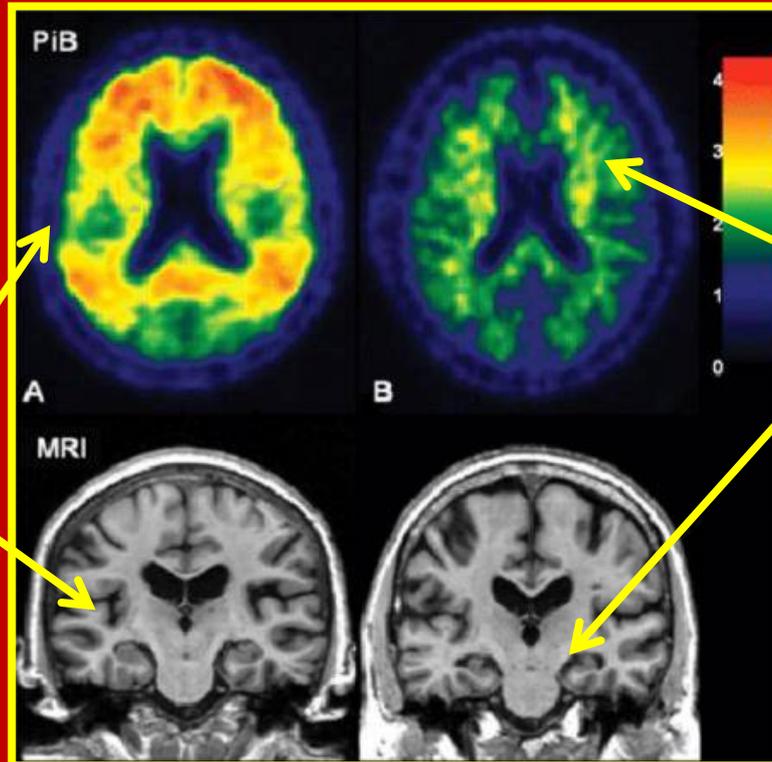
# <sup>11</sup>C PiB and Structural MRI Provide Complementary Information in Imaging of AD and Amnestic MCI

Brain. 2008, 131, 665–680

Jack CR Jr et al.

**Soggetti cognitivamente normali**

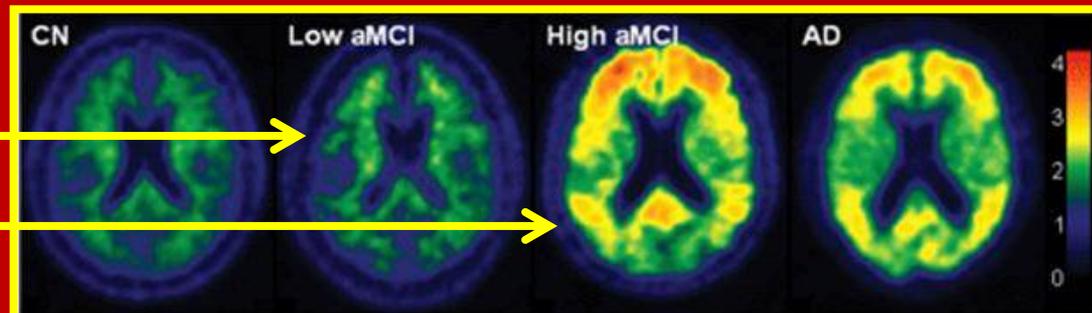
- Alto grado di accumulo di A $\beta$  alla PET (Fase > 3)
- Assenza di atrofia ippocampale MRI



- Basso grado di accumulo di A $\beta$  alla PET
- Atrofia ippocampale MRI

**MCI amnestico**

- Assenza di accumulo A $\beta$  alla PET
- Alto grado di accumulo A $\beta$  alla PET (fase > 3)

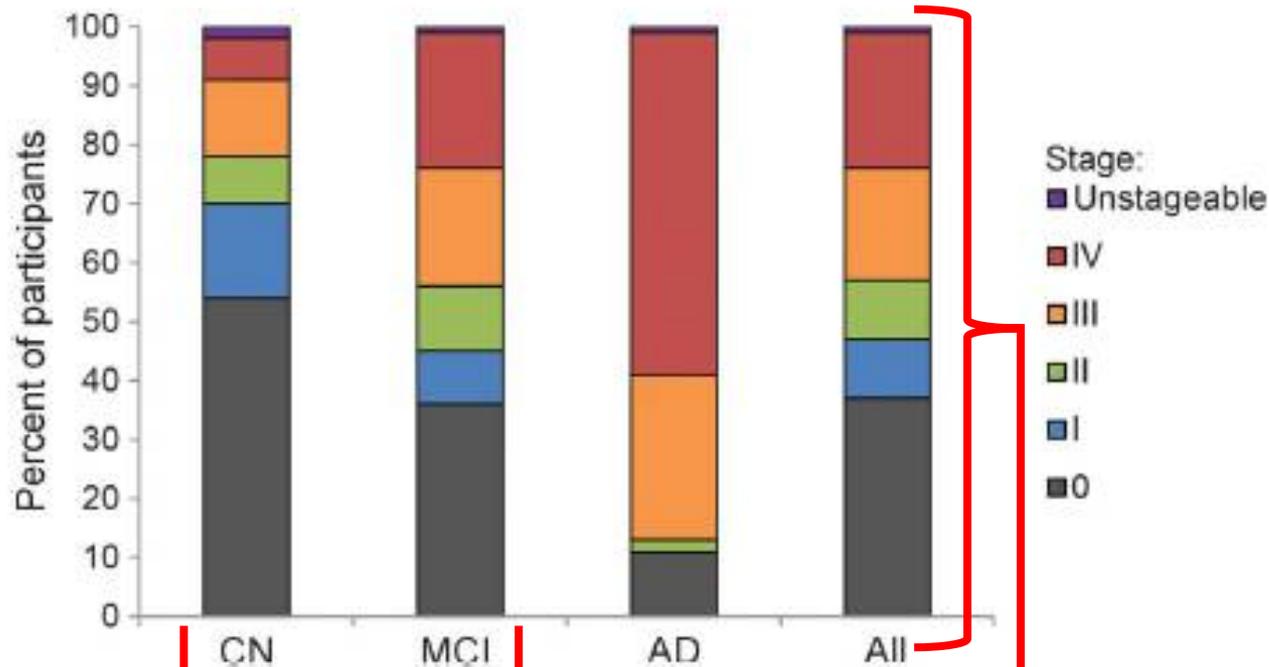


# In vivo staging of regional amyloid deposition

Neurology® 2017;89:2031–2038

Grothe MJ et al.

Frequenze di stadi di accumulo di A $\beta$  (PET PCB) in soggetti normali, soggetti con MCI e soggetti con AD-D



**IV.** Lobo temporale mediale posteriore e striato

**III.** Corteccia primaria sensitiva motoria

**II.** Ampie parti della corteccia temporale, frontale e parietale

**I.** Parte basale del lobo temporale inferiore (giro temporale inferiore e fusiforme)

**0.** Nessun accumulo

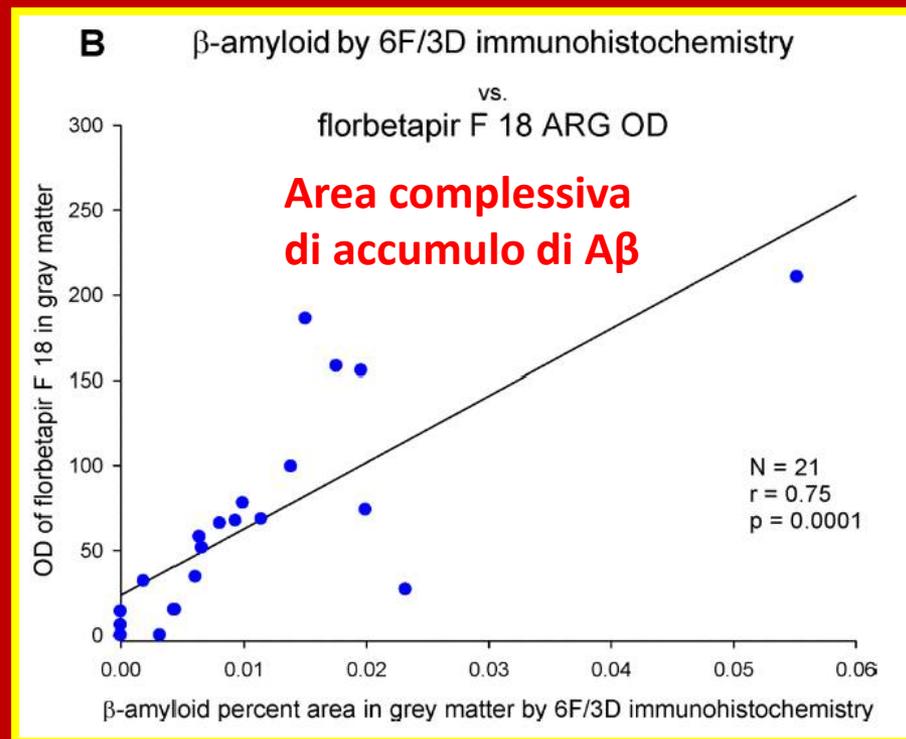
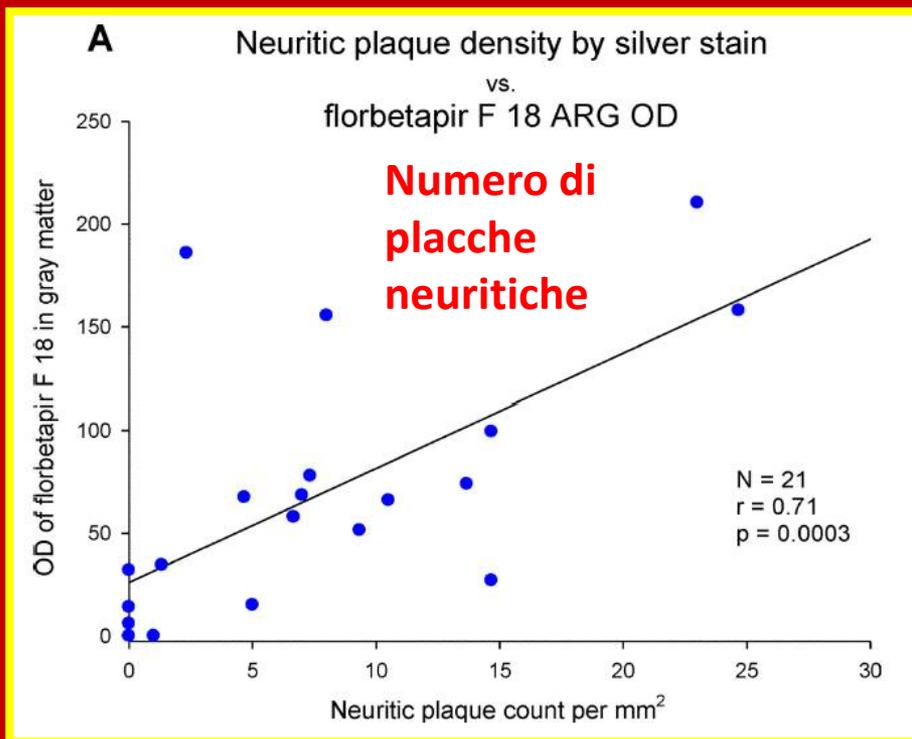
Correlazione tra Stadi di estensione ed età

Correlazione inversa tra Stadi di estensione e livelli di A $\beta$  1-42 CSF

# Correlation of amyloid PET ligand florbetapir F 18 ( $^{18}\text{F}$ -AV-45) binding with $\beta$ -amyloid aggregation and neuritic plaque deposition in postmortem brain tissue

Choi SR et al.

Alzheimer Dis Assoc Disord. 2012 , 26, 8–16.



**Correlazione tra depositi di A $\beta$  in autopsia e legame con PET- florbretapir (autoradiografia)**

# Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Lewczuk P et al.

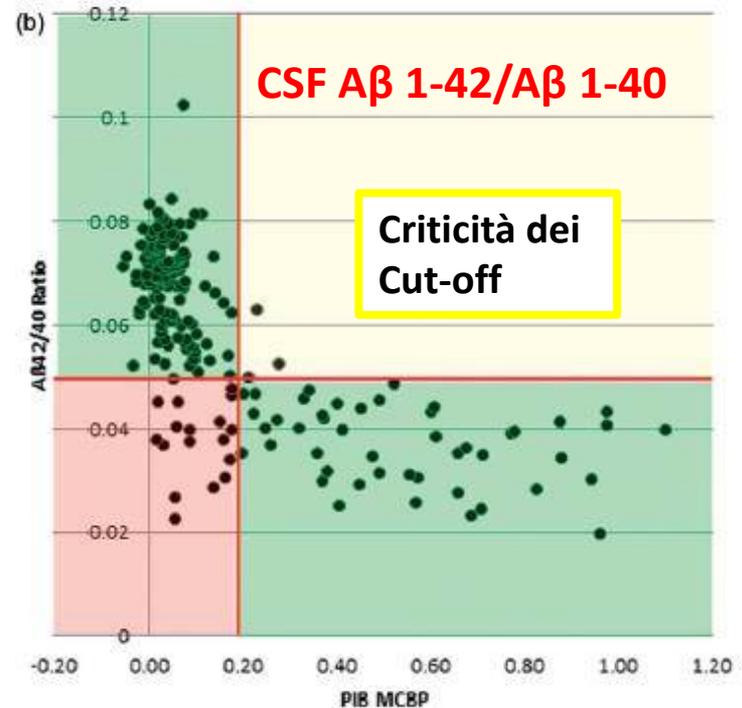
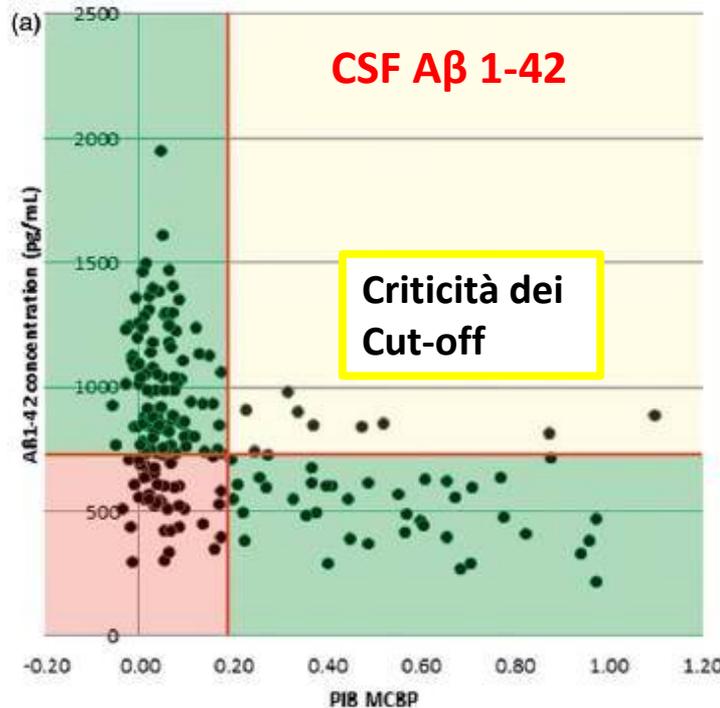
World J Biol Psychiatry. 2018,19, 244-328

## Corrispondenza tra bassi livelli di CSF A $\beta$ 1-42 e accumulo PET A $\beta$

Concordanza  
CSF - / PET -

Disconcordanza  
CSF + / PET -

CSF A $\beta$  1-42 si riduce prima della formazione dei depositi PET



Concordanza  
CSF + / PET +

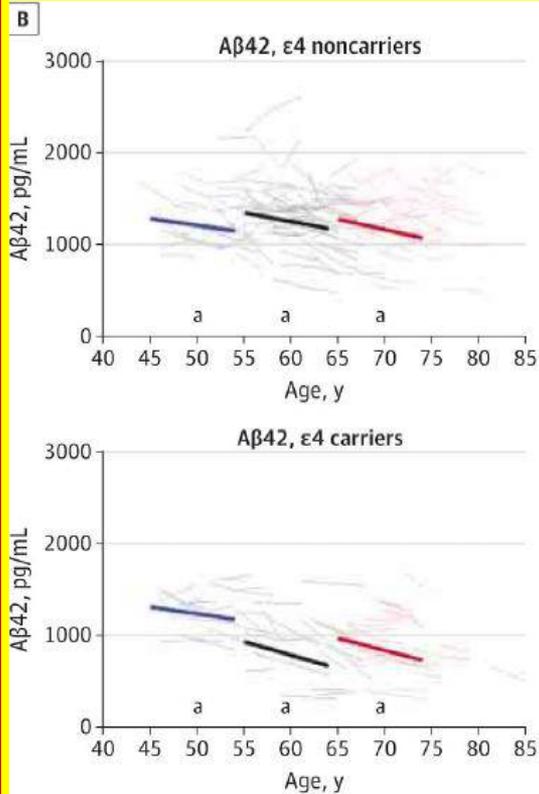
Migliore corrispondenza tra CSF A $\beta$  1-42/A $\beta$  1-40 vs A $\beta$  PET

# Longitudinal Cerebrospinal Fluid Biomarker Changes in Preclinical Alzheimer Disease During Middle Age

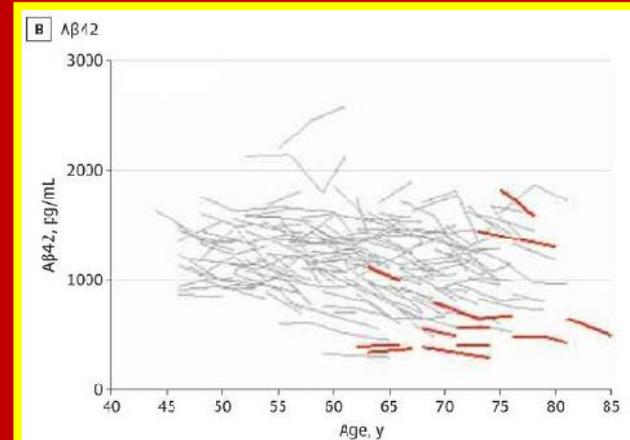
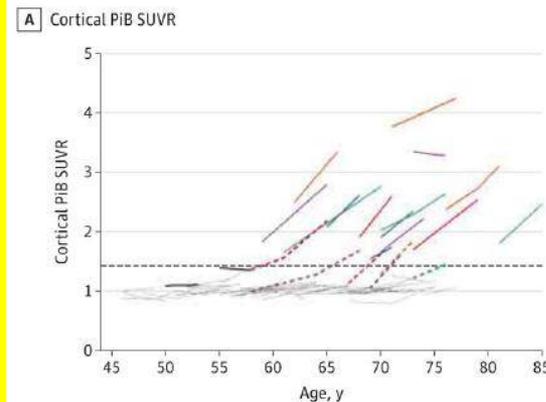
Sutphen CL et al.

*JAMA Neurol.* 2015, 72, 1029–1042

— Early middle age (45-54 y at baseline) — Mid middle age (55-64 y at baseline) — Late middle age (65-74 y at baseline)



**N. 169 soggetti normali (CDR = 0); CSF ogni 3 anni**



**Soggetti (in rosso) che nel corso del follow up hanno mostrato CDR = 0.5. Non relazione tra CDR e riduzione di CSF Aβ 1-42**

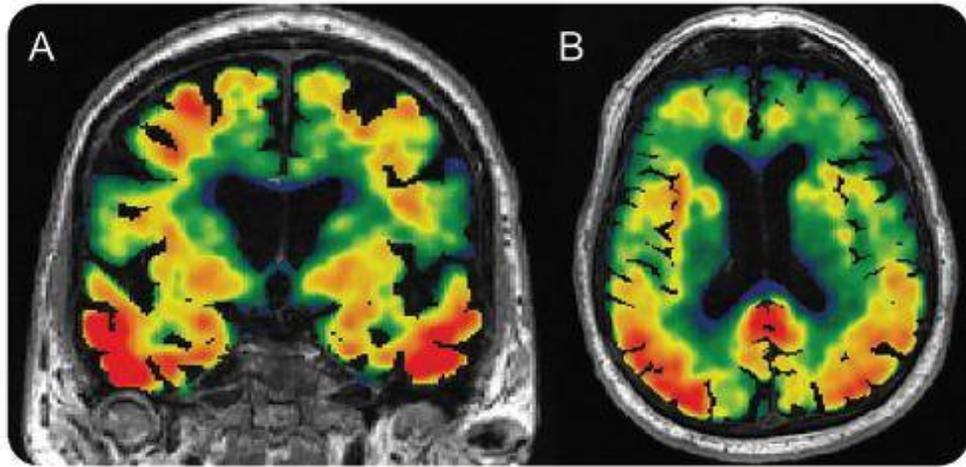
**CSF Aβ 1-42 si riduce dopo i 40 anni. La riduzione è maggiore in portatori di APOE-ε4**

**PET-Aβ mostra accumulo circa 10 anni dopo la riduzione di CSF Aβ 1-42**

A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers

Jack CR, Jr et al.

Neurology® 2016, 87, 539–547



**Tau PET  
AV1451  
Demenza AD,  
forma tipica**

**Accumulo di Tau  
esteso in stadio V-  
VI:**

- Amigdala, corteccia entorinale, paraippocampo I-II
- Giro fusiforme III-IV
- Cingolato posteriore III-IV
- Corteccia temporale, parietale, frontale V-VI

**Risparmio di:**

- Aree sensitive e motorie
- Corteccia visiva

**Off-target uptake:**

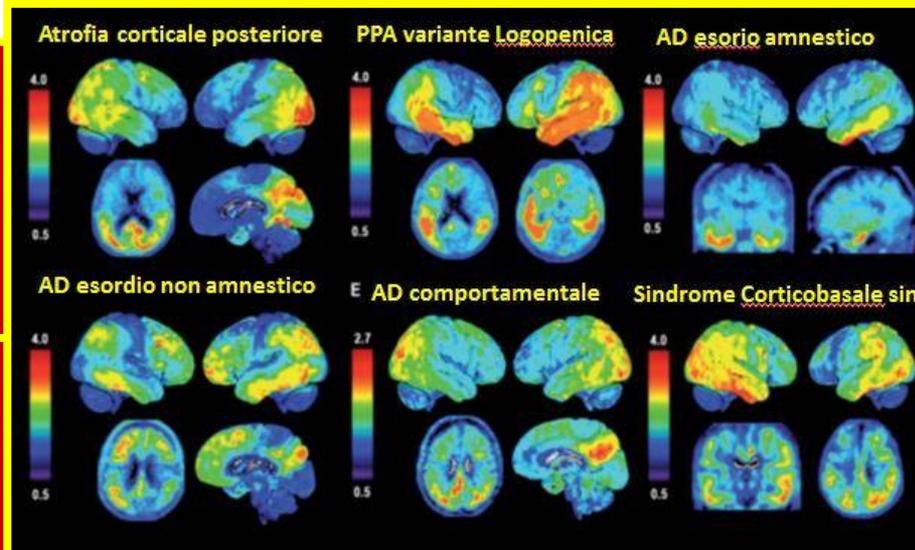
- Gangli della base

**Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease**

Ossenkoppele R et al.

BRAIN 2016: 139; 1551–1567

**In forme AD atipiche, stretta correlazione tra sede di accumulo Tau e sintomi focali**



# Associations between [<sup>18</sup>F]AV1451 tau PET and CSF measures of tau pathology in a clinical sample

La Joie R et al.

Neurology® 2018,90, e282-e290

Does CSF p-tau<sub>181</sub> help to discriminate Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment? A meta-analysis of the literature

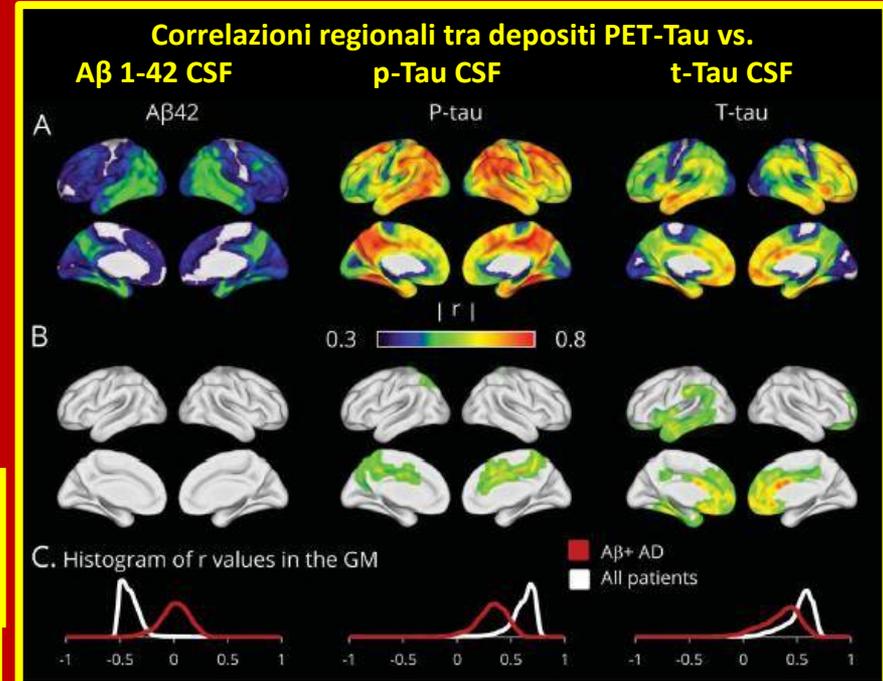
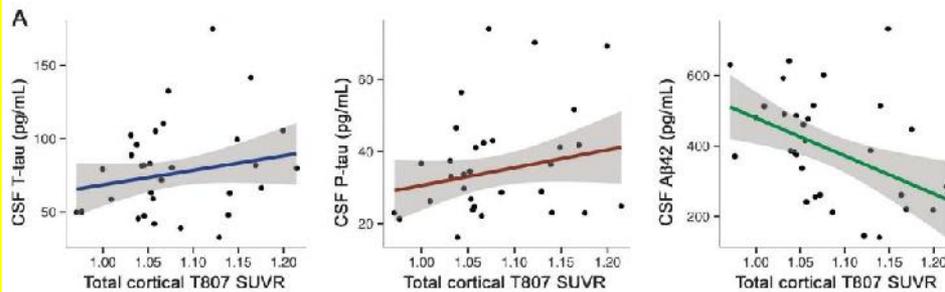
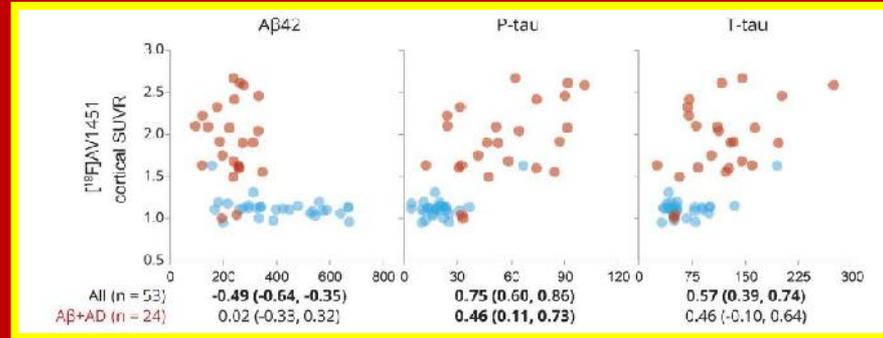
J Neural Transm. 2014, 121, 1541-1553

Tang W et al.

Metanalisi 50 articoli. P-tau CSF offre la migliore discriminazione tra AD ed altre demenze neurodegenerative

Maggiore correlazione tra accumulo PET-Tau con p-Tau CSF rispetto a t-Tau CSF

Maggiore correlazione tra accumulo PET-Tau con p-Tau CSF rispetto a t-Tau CSF



Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho-tau in normal elderly

Neurology® 2016, 87, 920-926

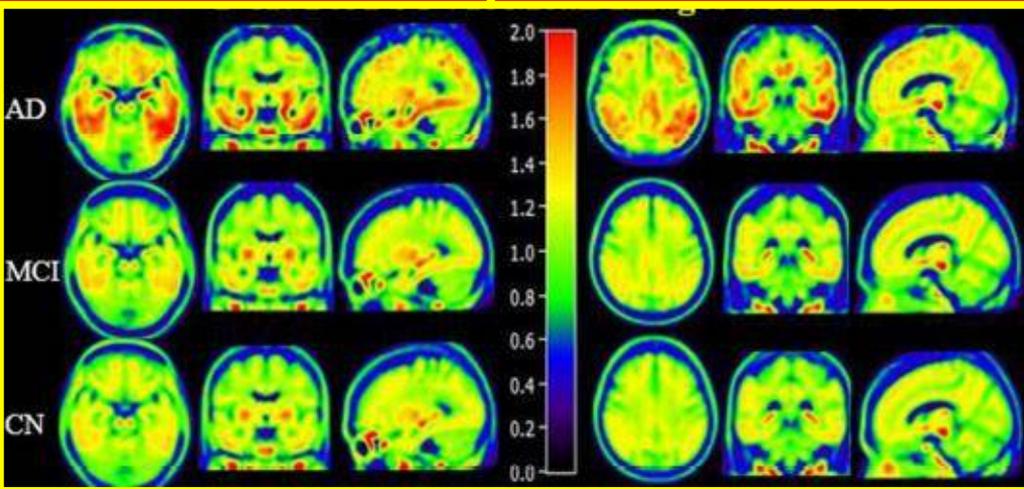
Chhatwal JP et al.

# Quantitative $^{18}\text{F}$ -AV1451 Brain Tau PET Imaging in Cognitively Normal Older Adults, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease Patients

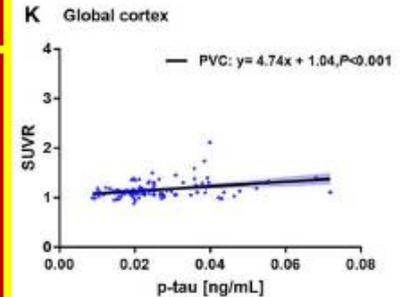
Front. Neurol. 2019, 10, 486-  
doi: 10.3389/fneur.2019.00486

Zhao Q et al.

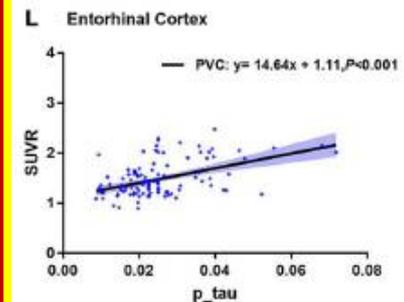
**Correlazione tra accumulo regionale e CSF p-Tau nelle sedi precocemente coinvolte**



**In MCI non significativa differenza vs. controlli. Stadio I-II**



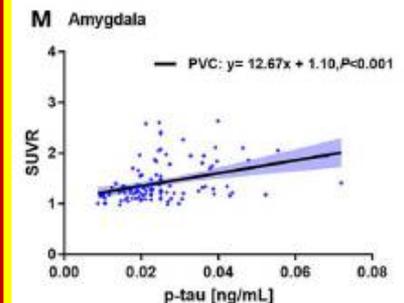
Ossenkoppele R et al.



# Associations between tau, $\text{A}\beta$ , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease

Neurology® 2019, 92, e601-e612

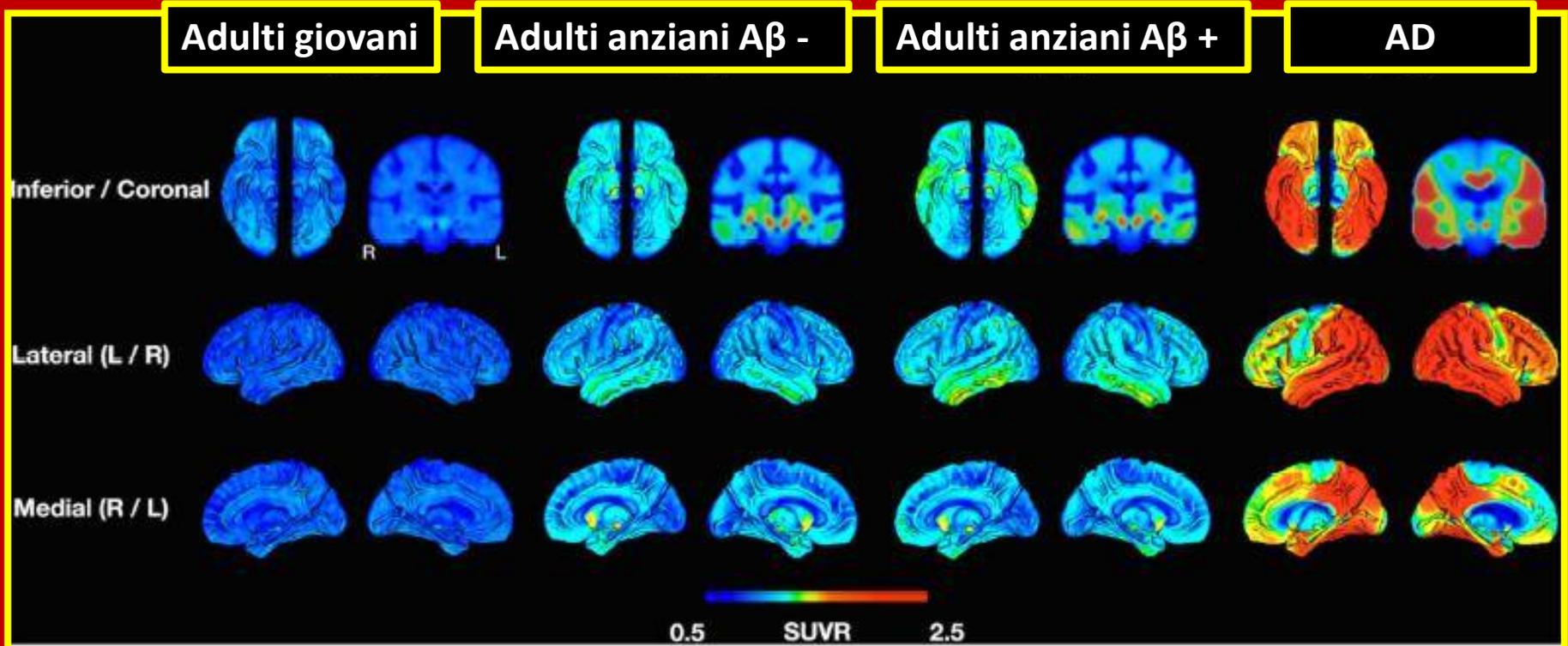
**La riduzione di spessore corticale correla con il deficit cognitivo, con Tau-PET, ma non con  $\text{A}\beta$ -PET**



# PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain

Schöll M et al

*Neuron*. 2016 , 89, 971–982



**Stadio Braak**

**0**

**I-II**

**III-IV**

**V-VI**

**Nessun accumulo**

**Temporale mediale  
e laterale inferiore**

**Temporale laterale  
posteriore, fusiforme  
Parietale inferiore**

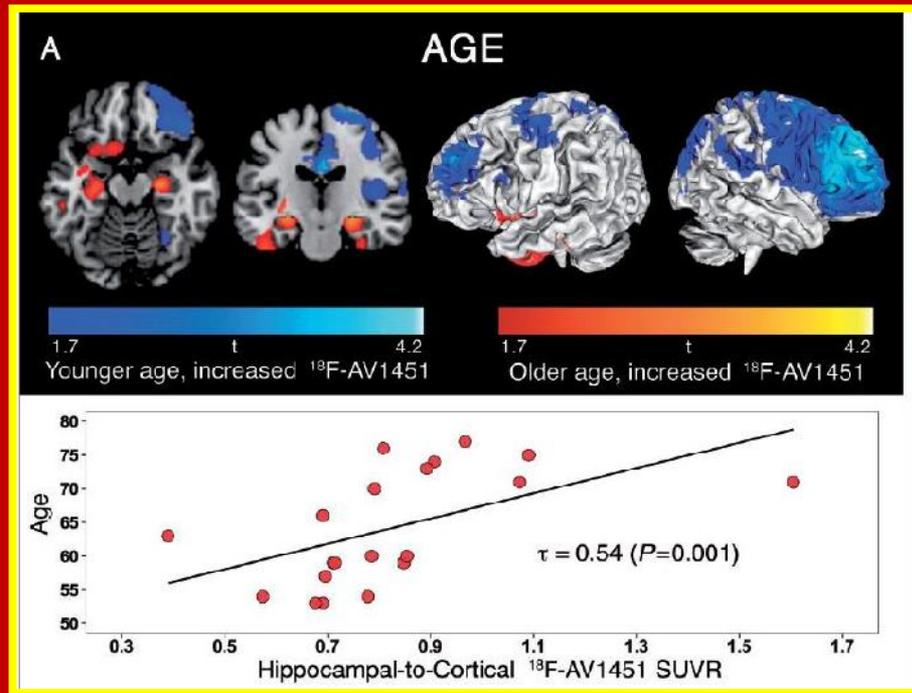
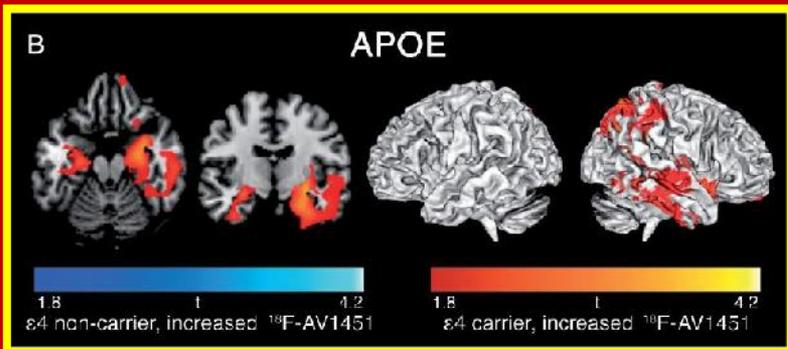
**Parietale  
Precuneo  
Frontale**

**L'accumulo di Aβ induce l'estensione di Tau legata all'età da Stadi I-II a stadi III-IV ed a stadi V-VI (Demenza)**

# Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease

Ossenkoppele R et al.

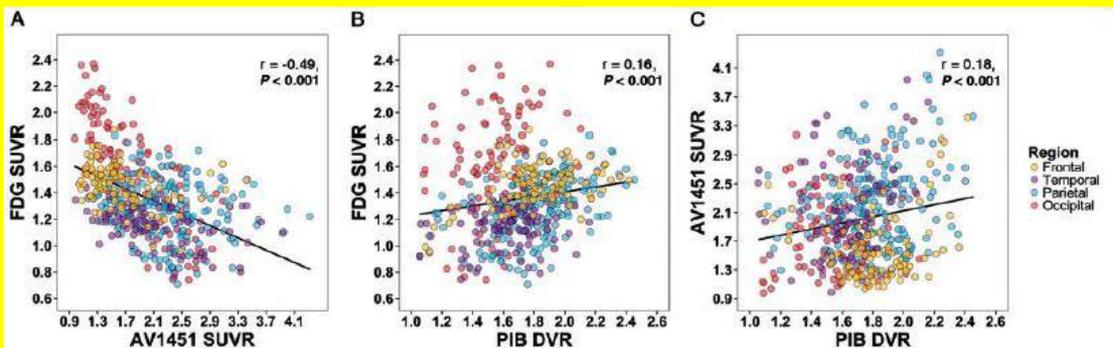
BRAIN 2016; 139; 1551–1567



Soggetti portatori di APOE-ε mostrano maggior accumulo

- Correlazione regionale**
- Alta PET-Tau vs PET FDG
  - Bassa PET-Tau vs PET-Aβ
  - Bassa PET Aβ vs PET-FDG

In età di esordio > 65 anni l'accumulo PET Tau è maggiore in sede temporale mediale. In età di esordio <65 anni l'accumulo PET Tau è maggiore in sede isocorticale .



# Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging

Acta Neuropathol. 2014, 128, 755–766.

Crary JF et al.

Soggetti di età avanzata (65-100 anni) presentano un accumulo selettivo di p.Tau (NFT) nelle regioni entorinali e limbiche, con minimo o assente accumulo di A $\beta$ .

## Sedi di accumulo

- Corteccia entorinale e peririnale
- Giro paraippocampale
- Subiculum
- Amigdala
- Regione ippocampale CA1
- Primo settore Corno d'Ammon

## Criteri diagnostici

NFT stadio Braak  $\leq 4$   
(usualmente III o inferiore)

A $\beta$  stadio Thal  $\leq 2$

Bassa prevalenza APOE- $\epsilon 4$

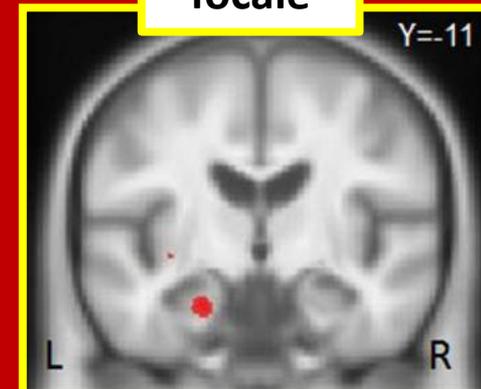
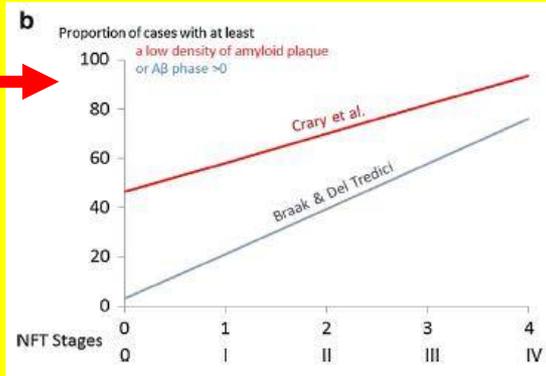
Nella maggioranza dei casi, nessun disturbo cognitivo. Può essere presente MCI amnestico, con lievi compromissioni semantiche, visuospatiale, esecutivo

## Demenza

Se interviene accumulo di A $\beta$  (dopo i 70 anni, incidenza 13%/anno), PART diffonde fino a NFT stadio Braak V-VI.

Al crescere dello stadio Braak aumenta la percentuale di presenza di A $\beta$  stadio Thal  $> 0$

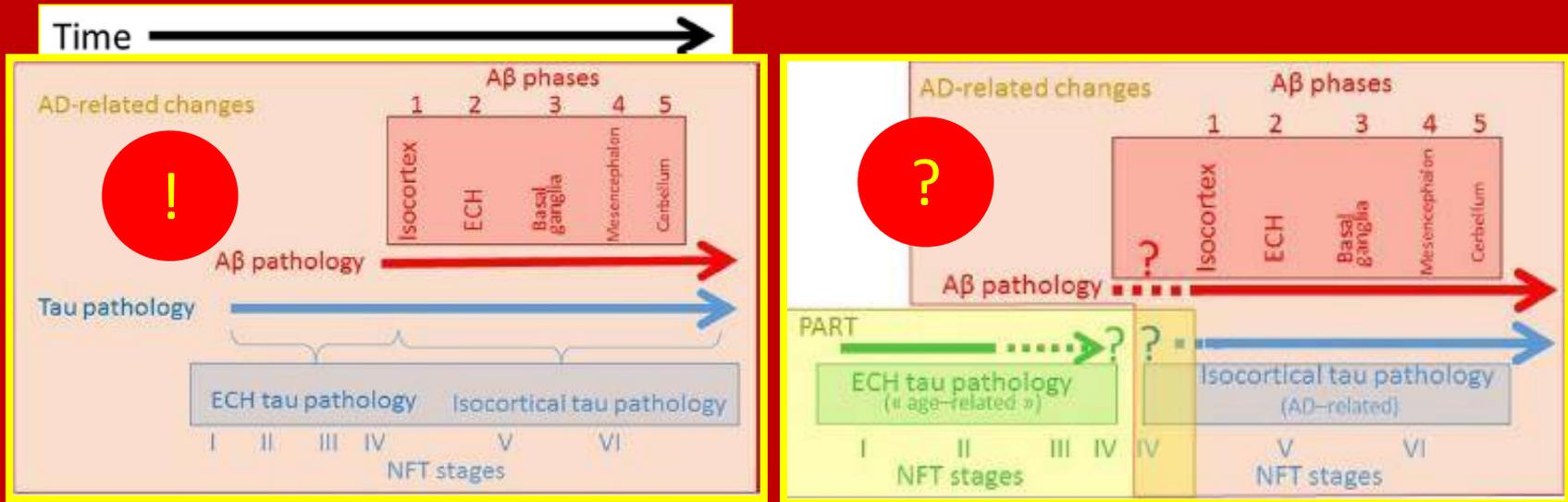
## Atrofia focale



# PART is part of Alzheimer disease

Duyckaerts C et al.

Acta Neuropathol. 2015, 129:, 49–756



La PART è un'evoluzione di depositi Tau stadio I-IV all'interno dello AD Continuum. Con il sopravvenire dei depositi di Aβ (limitati; tardivi; manca APOE-ε4), il depositi Tau si estendono agli stadi V-VI. I depositi PART di Tau stadio I-IV non differiscono dai depositi Tau V-VI. E' improbabile che PART sia un processo separato da AD Continuum.

## PART and SNAP

Jack CR jr

Acta Neuropathol. 2014, 128, 73–776

Suspected non-AD pathology (SNAP). Neurodegenerazione senza depositi di Aβ: Atrofia MRI; riduzione PET-FDG; incremento Tau CSF.

22% dei soggetti normali  
25% dei soggetti MCI

**PART = SNAP ?**

# A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers

Jack CR, Jr et al.

FDG- PET

Neurology® 2016, 87, 539–547

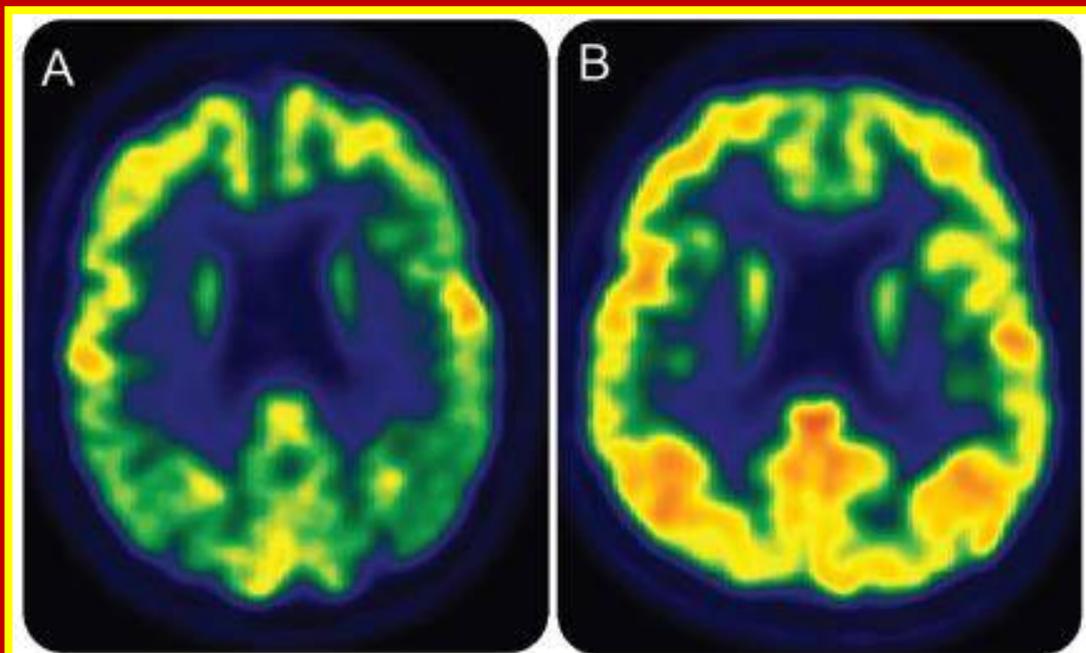
## Differenze tra pattern di riduzione legato all'età ed in AD

### Pattern di riduzione in AD:

- cingolato posteriore; parietale
- temporale mediale e laterale
- frontale

### Pattern di riduzione legato all'età:

- frontale superiore e mediale
- aree motorie
- cingolato anteriore e medio
- polo temporale superiore-anteriore



AD forma amnestica domini multipli. Età 75 anni

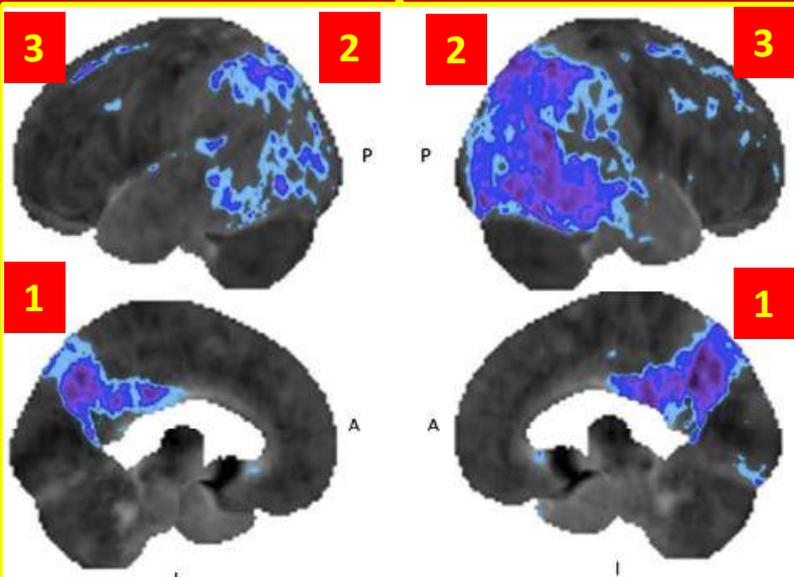
Soggetto cognitivamente normale

### FDG-PET misura:

- Processi metabolici del neuropilo
- Funzionalità degli astrociti
- Sistemi di trasporto del glucosio a livello Barriera Ematoencefalica

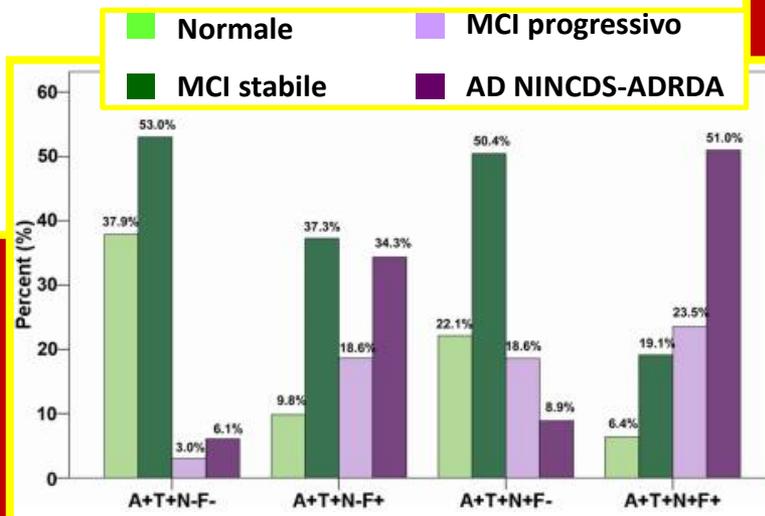
Fasi precoci dei processi neurodegenerativi

Marcus C et al.



n. 551 soggetti con CSF  $A\beta+$ /p-Tau+/(N+/-)  
 (N definiti con: CSF t-Tau/MRI Ipp Vol/MRI Cort Entor/MRI Vol Vent). (N) suddivisi FDG +/-.  
 Quattro categorie. Follow up 1-8 anni

- A+T+N-F-
- A+T+N-F+
- A+T+N+F-
- A+T+N+F+



AD diagnosi clinica. Progressione temporale della riduzione del metabolismo:

- 1) in sede cingolato posteriore
- 2) corteccia parietale e poi in regione temporale laterale
- 3) frontale

L'ipometabolismo anticipa gli altri indici di (N) nella previsione di decadimento cognitivo

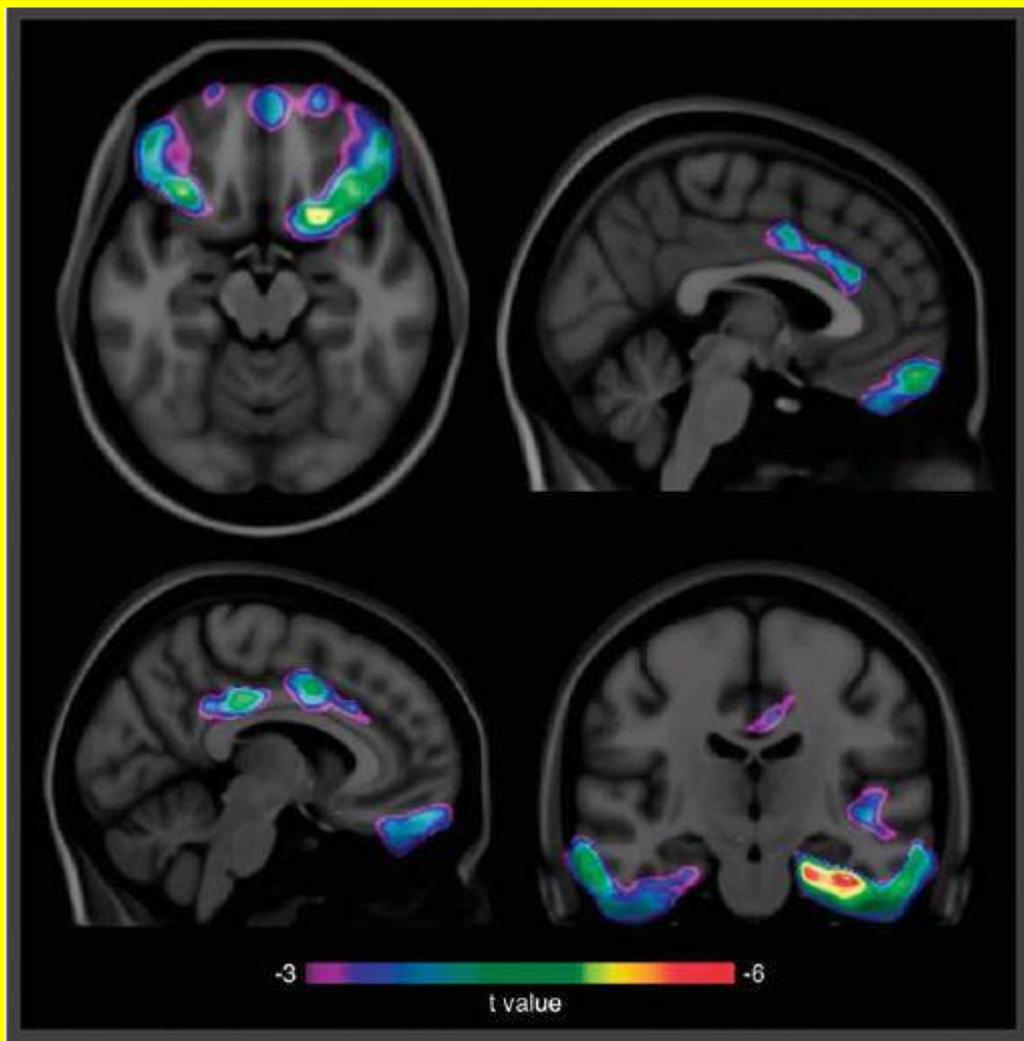
- I soggetti FDG+ nel follow up hanno mostrato maggior declino cognitivo
- I soggetti MCI con FDG+ hanno mostrato maggior conversione in AD

FDG-PET as an independent biomarker for Alzheimer's biological diagnosis: Ou YN et al. Alzheimers Res Ther. 2019, 11, 57

# Amyloid- $\beta$ and hyperphosphorylated tau synergy drives metabolic decline in preclinical Alzheimer's disease

Pascoal TA et al.

Molecular Psychiatry (2017) 22, 306–311



120 soggetti cognitivamente normali

Età:  $74.9 \pm 6.7$

Follow up: 24 mesi

Interazione tra densità di accumulo di PET- $A\beta$ , livelli di CSF p-Tau, livelli di CSF t-Tau vs.  $\Delta$  PET-FDG basale e dopo 24 mesi

Aree con riduzione di PET-FDG in 24 mesi e significativa interazione :

- Temporale mediale
- Orbitofrontale
- Cingolato posteriore
- Cingolato anteriore

Correlazione tra riduzione del metabolismo ed effetto dell'interazione tra:

- accumulo di  $A\beta$  e alti livelli di CSF p-Tau (ma non di CSF t-Tau)

A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers

Jack CR, Jr et al.

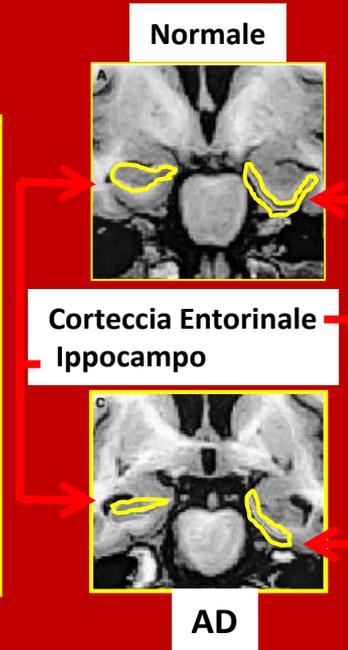
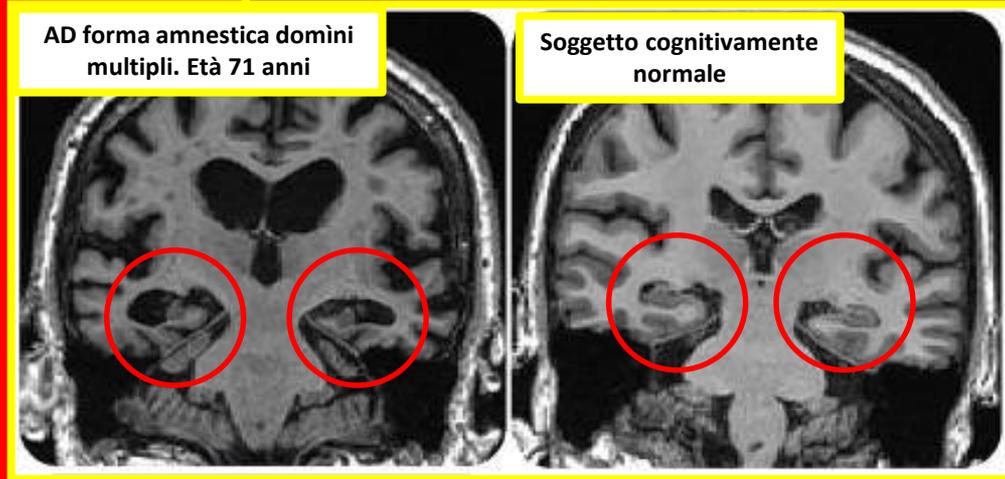
Neurology® 2016, 87, 539–547

**MRI strutturale**

**MRI strutturale. Atrofia: «AD Signature»**

**Progressione nel tempo:**

- Corteccia Entorinale
- Ippocampo
- Giro paraippocampale
- Cingolato
- Giro fusiforme
- Precuneo
- Temporale laterale
- Parietale inferiore
- Orbitofrontale



**Cerebrospinal Fluid Markers of Neurodegeneration and Rates of Brain Atrophy in Early Alzheimer Disease**

Tarawneh R et al.

JAMA Neurol. 2015, 72, 656–665

Riduzione volume/anno	AD	Soggetti normali di pari età
Volume cerebrale	-0.9%	-0.4%
Volume Ippocampo	-4.3%	-1.3%
Spessore entorinale	-4.3%	-1.3%

**I livelli basali CSF di p-Tau e t-Tau correlano con la riduzione di volume cerebrale, ippocampale e di spessore entorinale a 2-3 anni**

**N. 87 soggetti (64 CDR=0; 23 AD); età 72.6 ± 0.8 aa; CSF baseline; Volume cerebrale, atrofia regionale o spessore corticale in ippocampo, corteccia entorinale, giro paraippocampale, giro fusiforme, cingolato posteriore, precuneo; baseline ed a 2-3 anni**

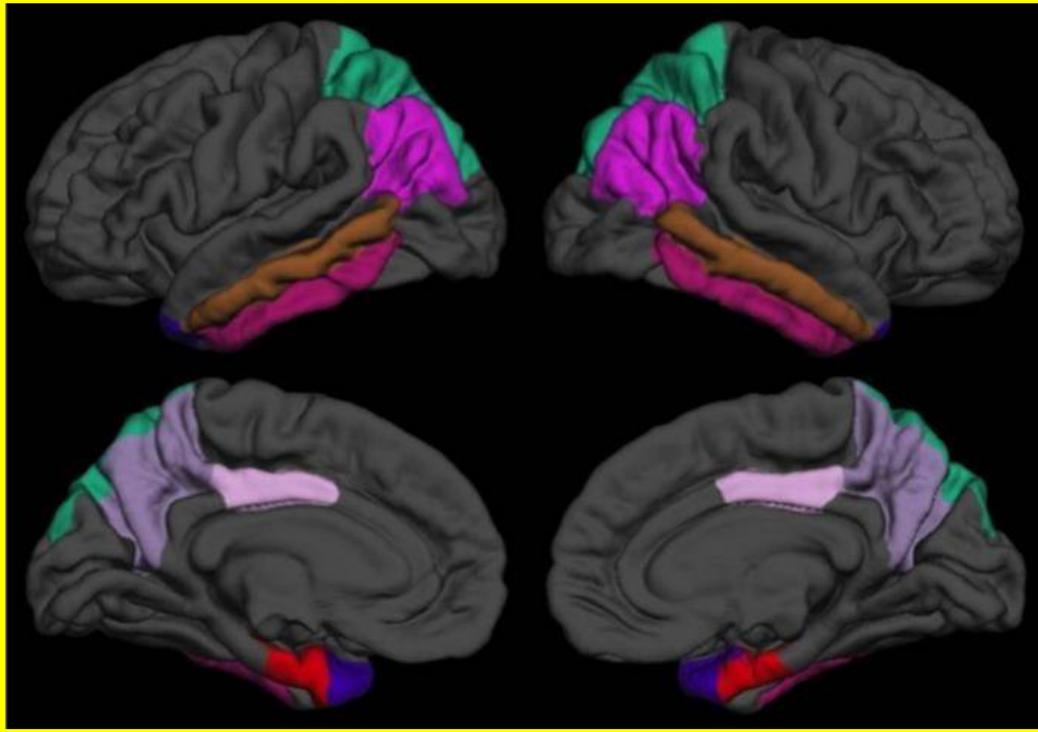


# Cortical thickness in relation to clinical symptom onset in preclinical AD

NeuroImage: Clinical. 2016, 12, 116–122

Pettigrew C et al.

N. 240 soggetti cognitivamente normali (età  $56.0 \pm 9.8$  aa) seguiti in media 11.8 aa (max. 18.2 aa)

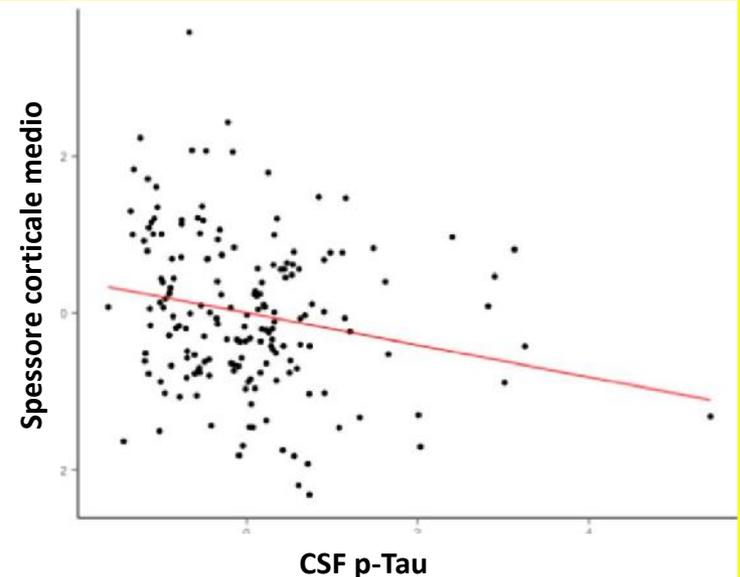


AD preclinica. N. 8 regioni con riduzione dello spessore corticale registrata  $3.9 \pm 2.2$  aa prima della comparsa di sintomi cognitivi

Correlazione tra spessore corticale e p-Tau CSF, ma non con CSF t-Tau e CSF A $\beta$

## Spessore corticale: «AD signature»

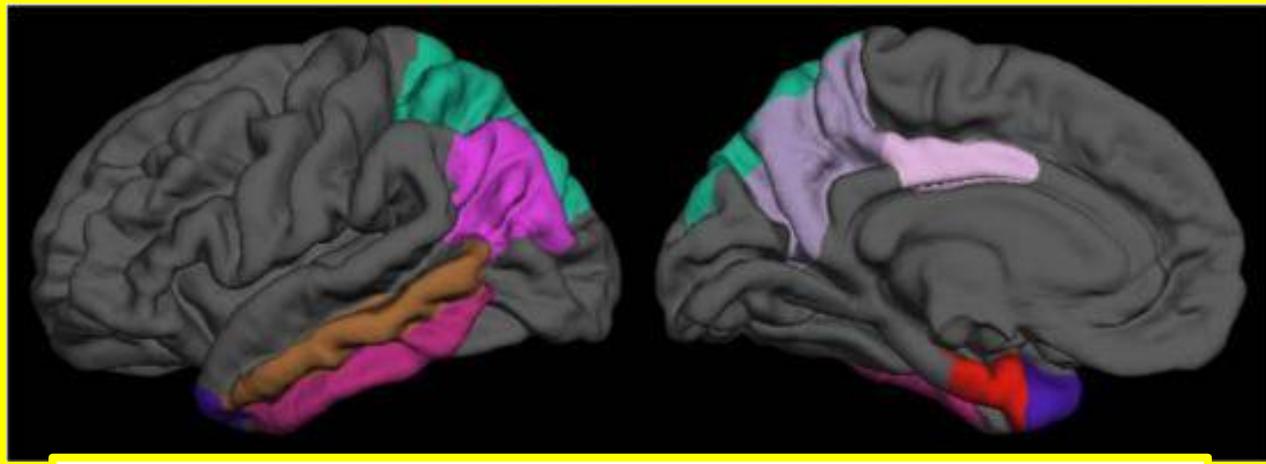
- Corteccia entorinale
- Polo temporale
- Giro temporale inferiore
- Giro temporale medio
- Corteccia parietale inferiore
- Corteccia parietale superiore
- Precuneo
- Cingolato posteriore



# Cognitive reserve and cortical thickness in preclinical Alzheimer's disease

Pettigrew C et al.

Brain Imaging Behav. 2017, 11, 357–367



Regioni con riduzione dello spessore corticale in AD Preclinica

La riduzione di spessore corticale e la bassa riserva cognitiva sono indipendentemente associate a maggior rischio di sviluppo di sintomi cognitivi entro 7 anni.

La bassa Riserva Cognitiva interagisce ( $p < .001$ ) con la riduzione di spessore corticale per lo sviluppo di deficit cognitivo oltre i 7 anni.

L'alto livello di Riserva Cognitiva è associato ad un minore rischio di deficit cognitivo.

In presenza di alta riserva cognitiva, il deficit cognitivo appare dopo  $> 7$  anni dallo sviluppo della riduzione dello spessore corticale.

- N. 232 soggetti cognitivamente normali
- età  $56.5 \pm 9.8$  aa
- follow-up  $11.8 \pm 3.6$  aa
- N. 48 soggetti hanno sviluppato MCI o Demenza dopo  $7 \pm 3.6$  aa
- N. 22 soggetti hanno sviluppato MCI o Demenza prima di 7 anni ( $3.9 \pm 2.2$  aa)
- N. 26 soggetti hanno sviluppato MCI o Demenza dopo 7 anni ( $9.7 \pm 2.1$  aa)

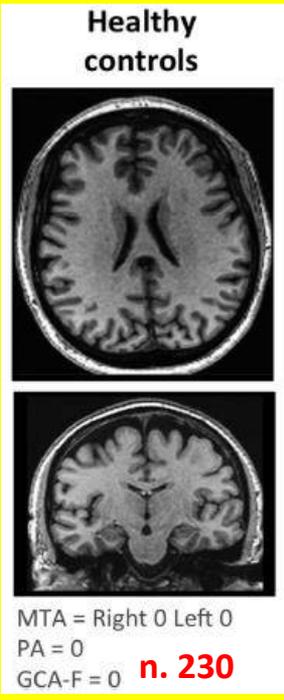
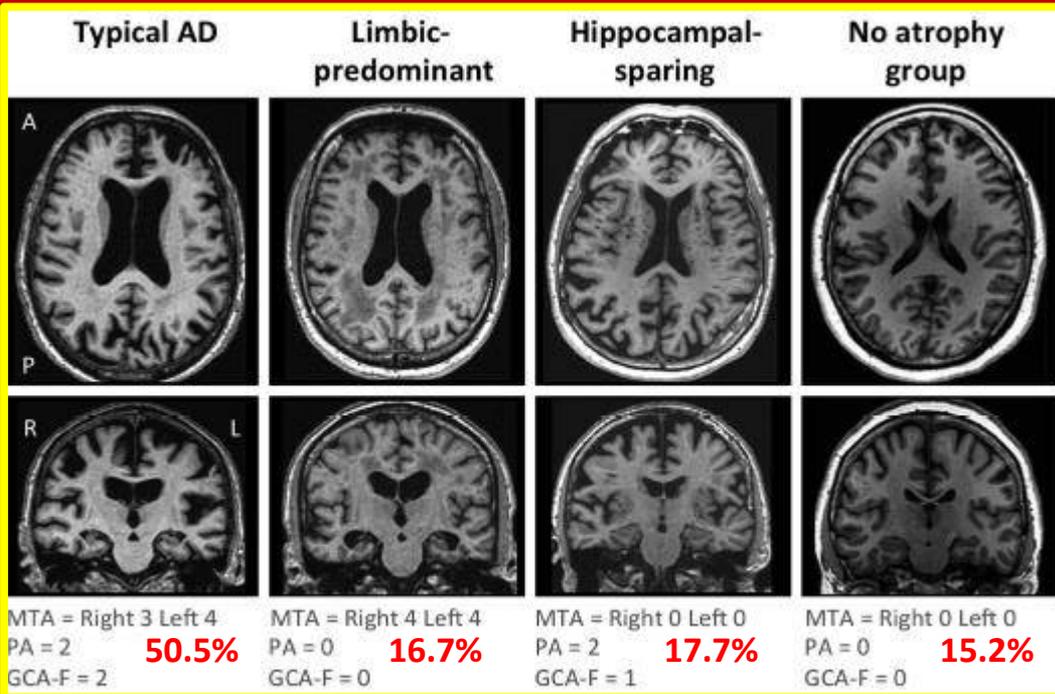
Score composito di Riserva Cognitiva:

- National Adult Reading Test (NART)
- Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R)
- Anni di istruzione

# Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications

Ferreira D et al.

Sci Rep. 2017, 7, 46263



Forma Limbica predominante

No/minima atrofia

MTA normal	MTA abnormal
------------	--------------

PA normal	GCA-F normal	30	33
PA normal	GCA-F abnormal	1	29
PA abnormal	GCA-F normal	20	24
PA abnormal	GCA-F abnormal	14	47

- Scheltens' scale for medial temporal lobe atrophy (MTA) (0-4)
- Koedam's scale for posterior atrophy (PA) (0-3)
- Pasquier's global cortical atrophy scale for frontal atrophy (GCA-F) (0-3)
- No/minimal atrophy

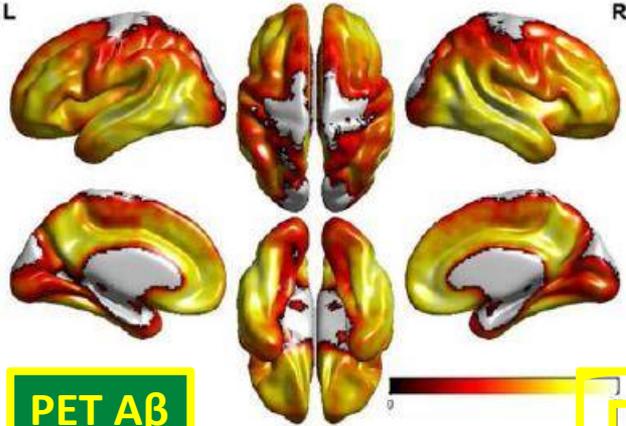
Forma con risparmio dell'ippocampo

Forma tipica

# Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease

Neuron. 2013, 80, 1347–1358

Jack CR jr, Holtzman DM



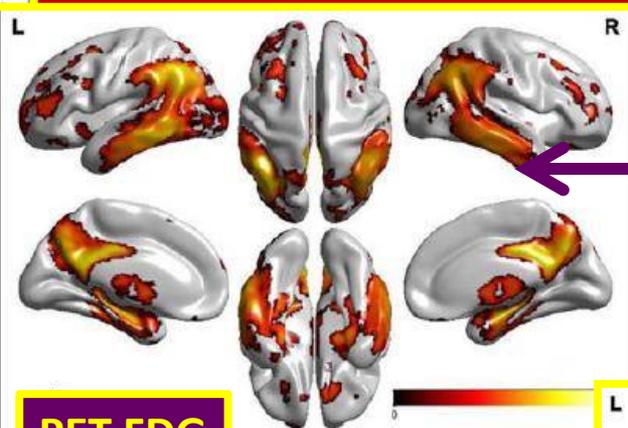
PET Aβ

Depositi di Aβ  
Maggior parte delle aree corticali; risparmio delle aree visive, dell'area sensitiva primaria, del lobo temporale mediale

Differenza tra Pazienti AD (n. 50) e Controlli normali (n. 50) di pari età

## AD «signature».

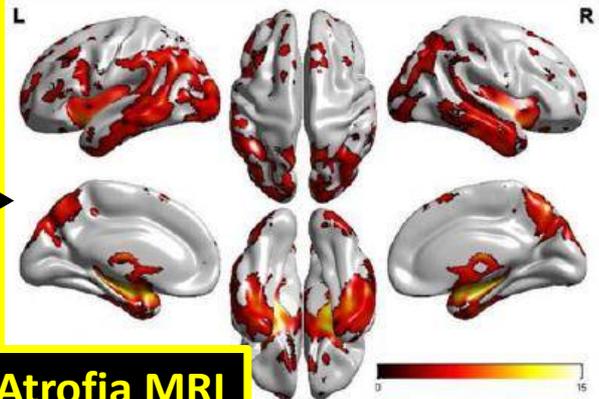
- Corrispondenza tra aree di atrofia ed aree di ipometabolismo.
- Nessuna corrispondenza tra aree di atrofia e ipometabolismo ed i depositi di Aβ



PET FDG

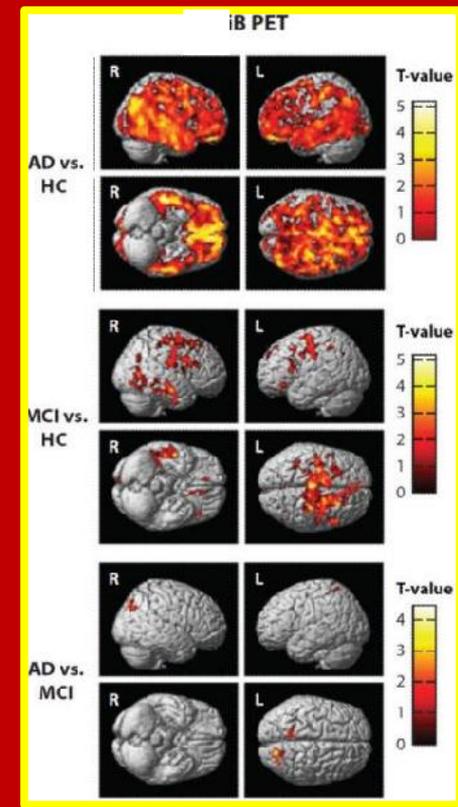
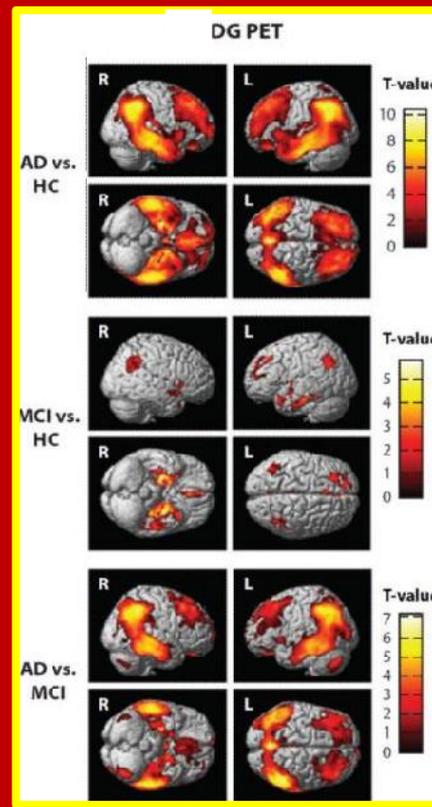
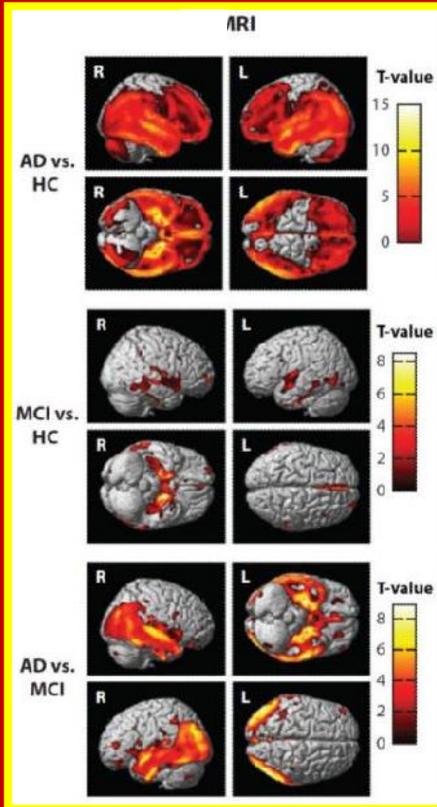
Ipometabolismo  
Aree temporali basali, temporali laterali, parietali, pre-frontali, cingolato posteriore, precuneo

Atrofia  
Lobo temporale mediale, basale, laterale, parietale laterale, occipitale, insula e precuneo



Atrofia MRI

Differenze tra le localizzazioni di atrofia, ipometabolismo, accumulo di A $\beta$  in AD



In AD, marcata progressione dell'atrofia in sede temporale mediale e laterale e parietale rispetto a controlli e MCI; MCI, limitata progressione

In AD, marcata progressione dell'ipometabolismo in aree corrispondenti ad atrofia rispetto a controlli e MCI; MCI, limitata progressione

L'accumulo di A $\beta$  non ha le traiettorie dell'ipometabolismo e dell'atrofia. Nello stadio di MCI l'accumulo è massimo ed è uguale ad AD

# Cerebrospinal Fluid Levels of $\beta$ -Amyloid 1-42, but Not of Tau, Are Fully Changed Already 5 to 10 Years Before the Onset of Alzheimer Dementia

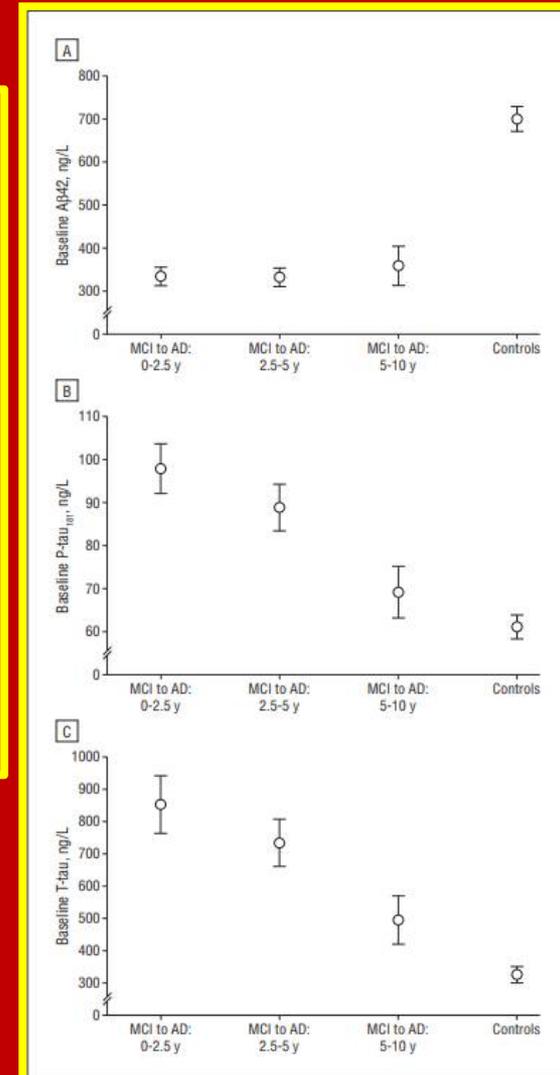
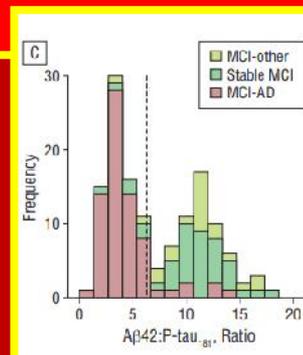
Buchhave P et al.

Arch Gen Psychiatry. 2012, 69, 98-106

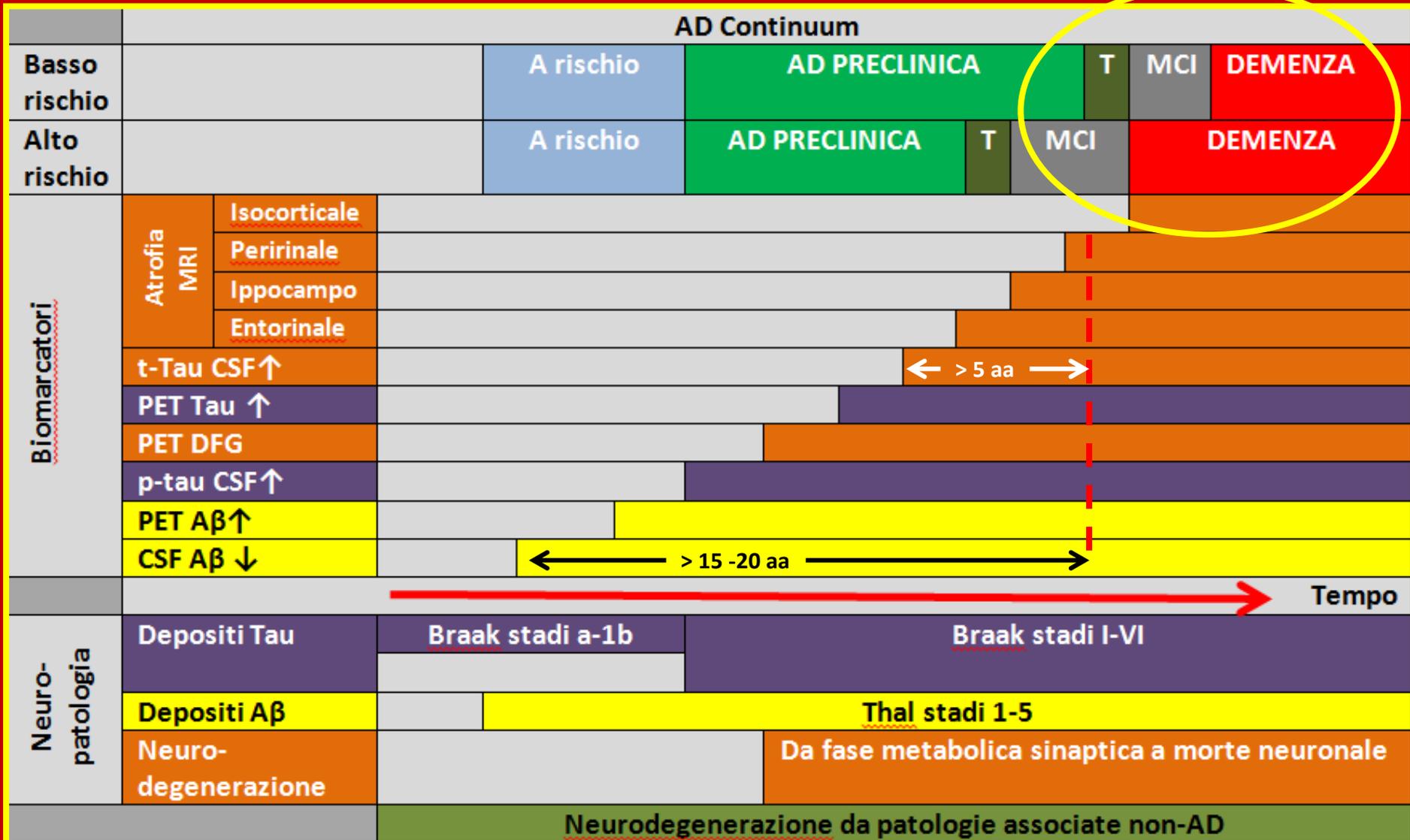
N. 137 pazienti con MCI. Follow up = 4.1-11.8 aa  
N. 41 pazienti stabili  
N. 72 pazienti con progressione

- I livelli di CSF A $\beta$  1-42 sono bassi già 5-10 anni prima della conversione MCI in AD Demenza e non si riducono ulteriormente negli anni successivi
- I livelli di CSF p-Tau e t-Tau sono elevati già 5-10 anni prima della conversione di MCI in AD Demenza ed incrementano progressivamente negli anni fino alla conversione di MCI in AD Demenza
- I dati CSF sono in accordo ai dati PET, che mostrano accumulo massimo di A $\beta$  già in fase prodromica e preclinica di AD, mentre NFT presenta una progressiva estensione di accumulo con la progressione del deficit cognitivo

Il basso rapporto CSF A $\beta$  1-42/p-Tau offre la migliore discriminazione tra MCI stabili e MCI progressivi a 5-10 anni



**AD Continuum. Relazione temporale tra depositi di Tau, depositi di A $\beta$ , neurodegenerazione, positività dei rispettivi biomarcatori e stadi di malattia**



# Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers

Lancet Neurol. 2013, 12, 207–216.

Jack CR Jr et al.

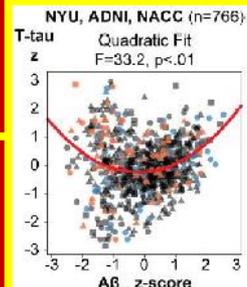
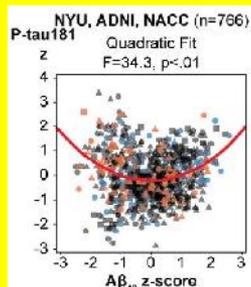
Bateman RJ et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2012; 367:795–804

Ordine temporale della positività dei Biomarcatori in soggetti con AD familiare da mutazione autosomica dominante (DIAN Study)

## Sequenza temporale:

- **Riduzione  $A\beta$  CSF**
  - Accumulo  $A\beta$  PET
- **Incremento Tau CSF**
  - Riduzione metabolismo FDG PET
  - Riduzione volume ippocampale - Atrofia
  - Deficit cognitivo

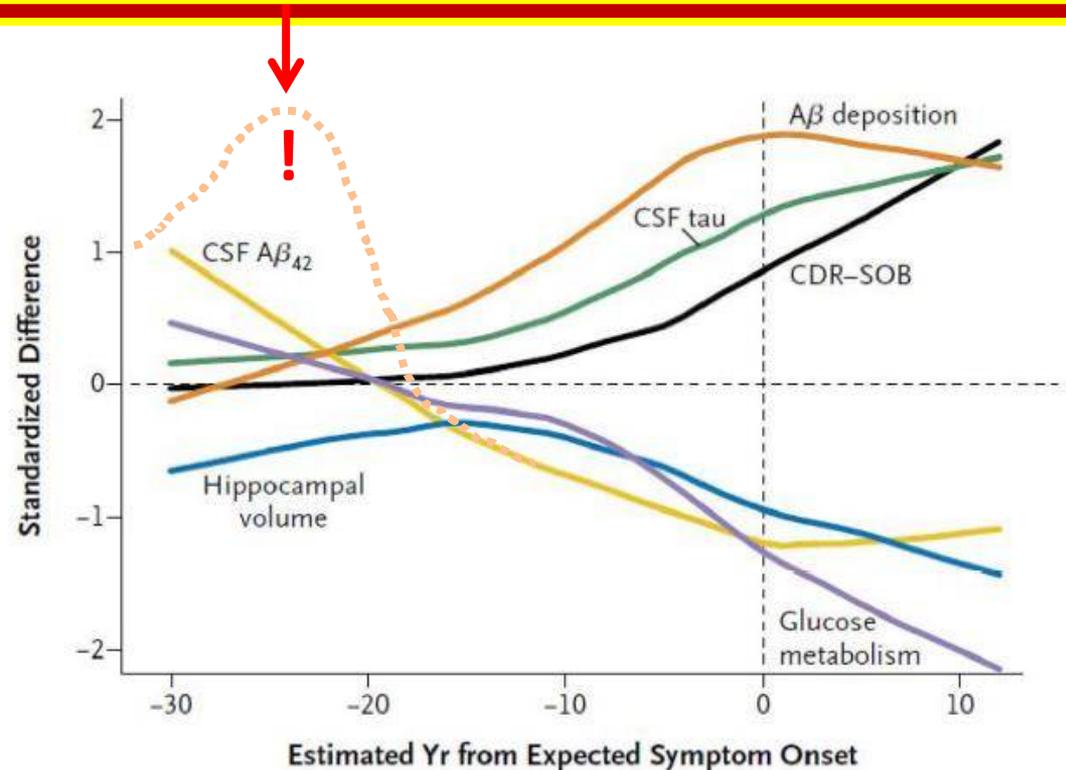
Tra 45-60 anni, CSF  $A\beta$  1-42 aumenta e correla con l'aumento di CSF pTau e t-Tau, nei soggetti che, successivamente, avranno riduzione dei livelli CSF  $A\beta$  1-42 e svilupperanno deficit cognitivo



The nonlinear relationship between cerebrospinal fluid  $A\beta_{42}$  and tau in preclinical Alzheimer's disease

PLoS ONE. 2018, 13, e0191240

de Leon MJ et al.

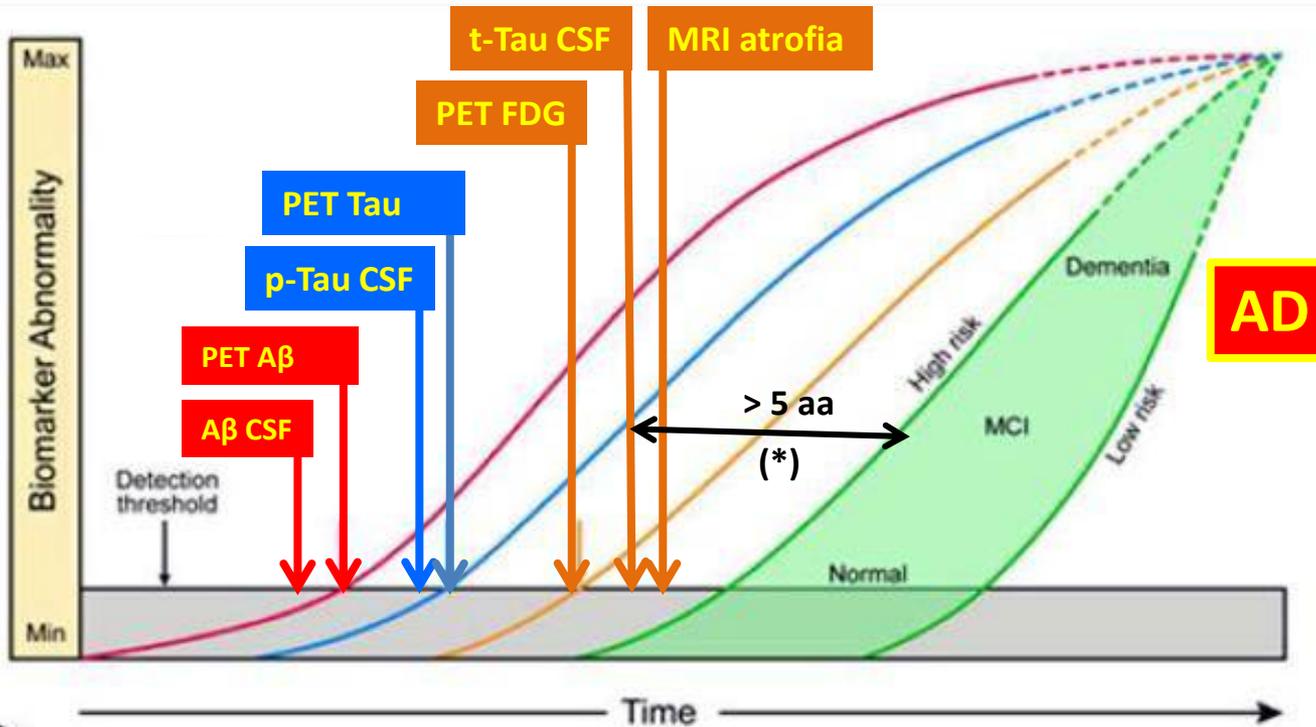


# Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers

Lancet Neurol. 2013, 12, 207–216.

Jack CR Jr et al.

**A $\beta$  first**  
**«Cascata della A $\beta$ »**



Non provato un plateau comune.

- A $\beta$  ha plateau in fase preclinica
- P-Tau e t-Tau hanno plateau in fase prodromica
- T-Tau p-Tau CSF si riducono in demenza avanzata

Mattsson N et al. Comparing <sup>18</sup>F-AV-1451 with CSF t-tau and p-tau for diagnosis of Alzheimer disease. Neurology. 2018, 90, e388-e395

Fagan AM et al. Longitudinal change in CSF biomarkers in autosomal-dominant Alzheimer's disease. Sci Transl Med. 2014, 6, 226ra30

## AD Continuum Neuropatologico e Clinico

- APOE- $\epsilon$ 4
- Bassa riserva cognitiva
- Patologie vascolari associate

**Alto rischio**

- APOE- $\epsilon$ 2/3
- Alta riserva cognitiva
- Buona salute vascolare

**Basso rischio**

(\*) Moghekar A et al. CSF biomarker changes precede symptom onset of mild cognitive impairment. Neurology. 2013, 81, 1753–1758

(\*) Albert M et al. Predicting progression from normal cognition to MCI for individuals at 5 years. Brain. 2018, 141, 877-887

# Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease

Neuron. 2013, 80, 1347–1358.

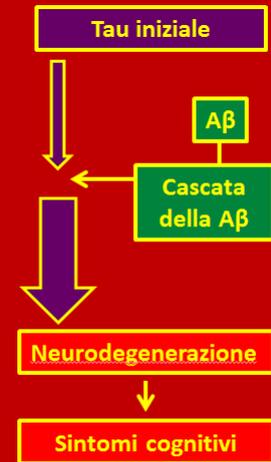
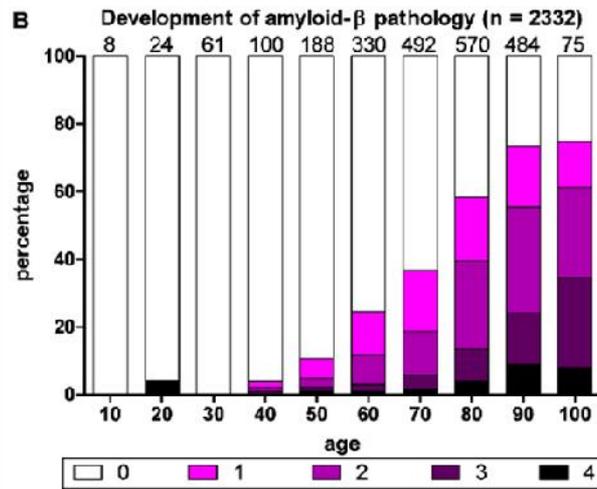
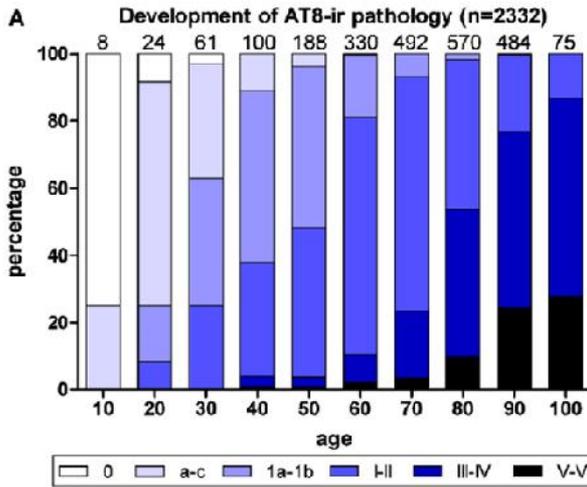
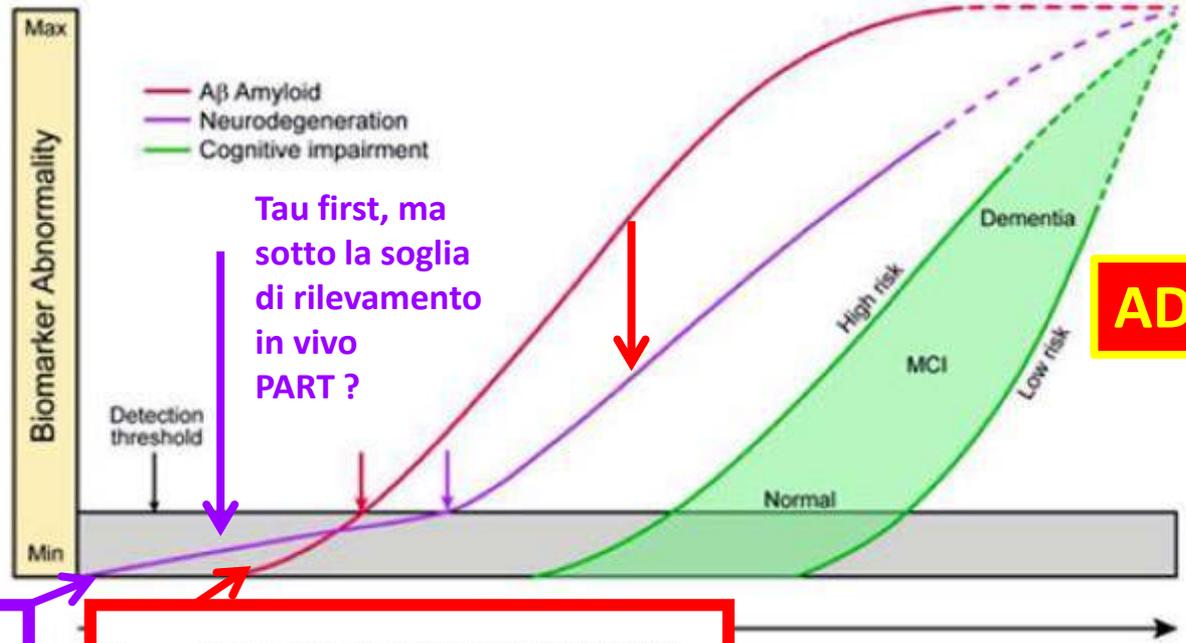
Jack CR jr and Holtzman DM

**Tau first**

L'accumulo di Tau precede di molti anni l'accumulo di A $\beta$  in autopsia.

- 25% dei soggetti età 10 aa hanno accumulato Tau nel Locus Coeruleus e nel tronco; estensione nelle decadi successive
- A $\beta$  si accumula dopo i 40 anni

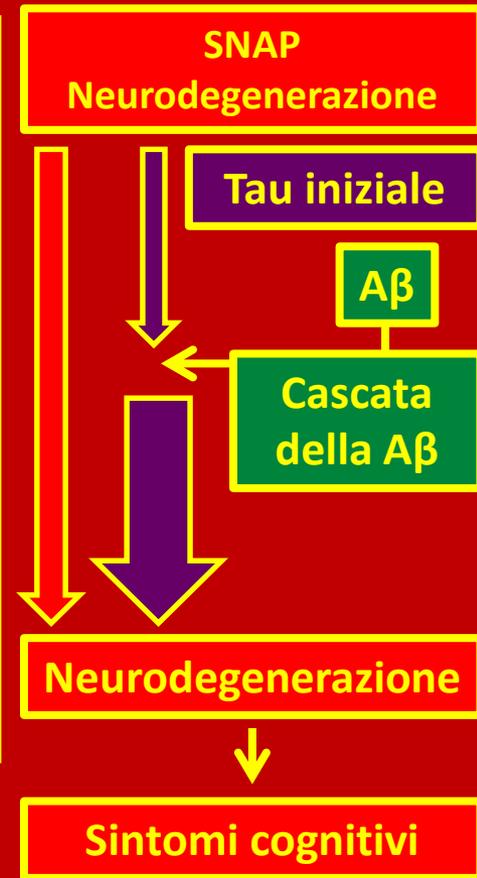
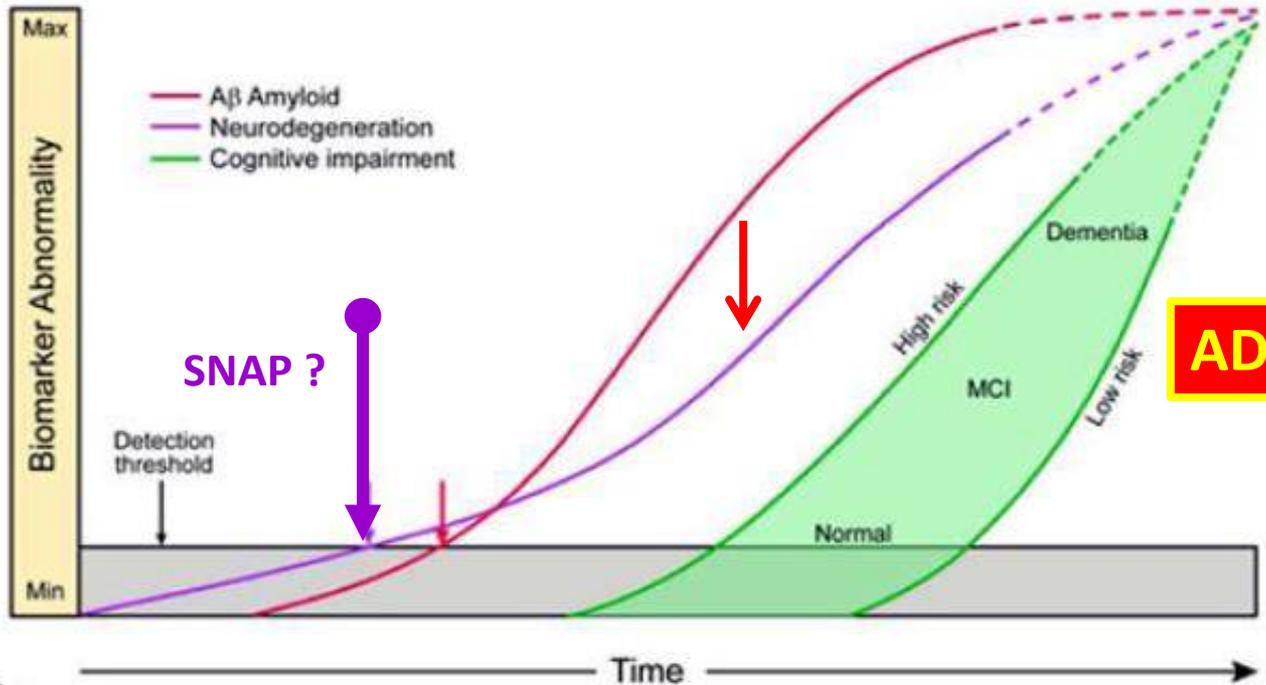
Braak H et al. Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years. J Neuropathol Exp Neurol. 2011, 70, 960-969



# Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease

Jack CR jr and Holtzman DM

Neuron. 2013, 80, 1347–1358.



- Tauopatia o altra causa neurodegenerativa (SNAP?) evidenziabile prima dell'inizio dell'accumulo di Aβ
- Depositi di Aβ evidenziabili inducono l'estensione dei depositi Tau
- Lo slope dell'incremento Tau/tempo aumenta

Amyloid-β and Tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis

Bloom GS

JAMA Neurol. 2014,71, 505-508

# Age and sex specific prevalences of cerebral $\beta$ -amyloidosis, tauopathy and neurodegeneration among clinically normal individuals aged 50-95 years: a cross-sectional study

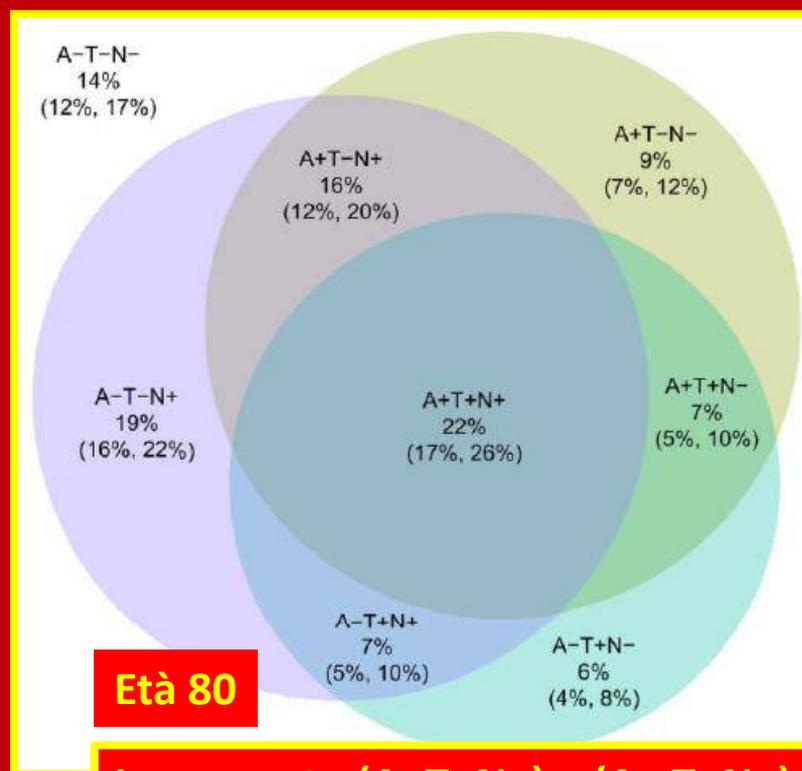
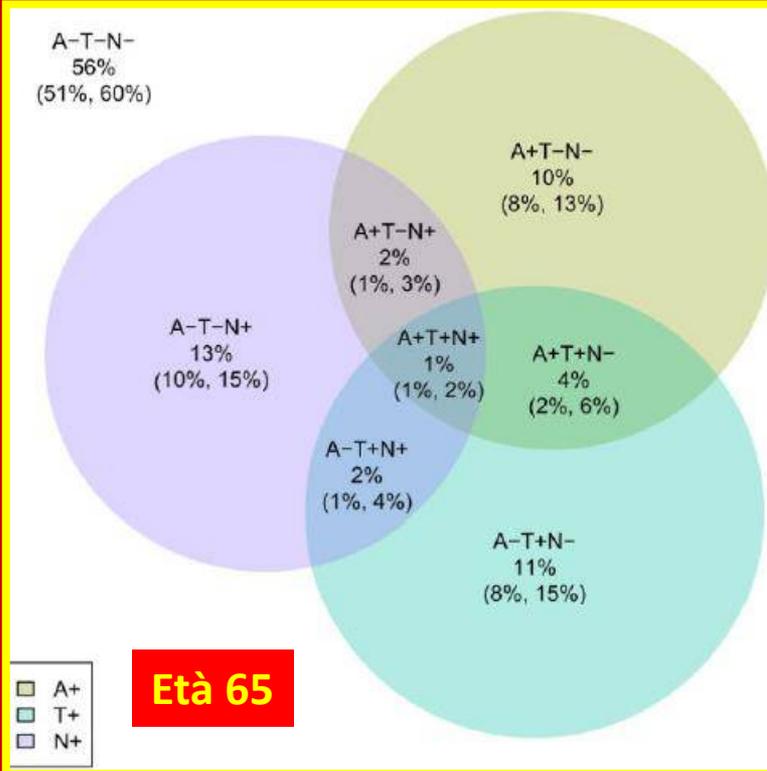
Jack CR jr et al.

Lancet Neurol. 2017, 16, 435–444

**N. 435 soggetti cognitivamente normali. A $\beta$ -PET; Tau-PET; 3T-MRI (\*)**

(\*)

Spessore corticale o Volume Ippocampo  
K = 0.45



**Incremento A+T+N+:**

- da 1% a 65 aa a 22% a 80 aa

**Decremento A-T-N- :**

- da 56% a 65 aa a 14% a 80 aa

**Incremento (A- T- N+) + (A+ T- N+) = SNAP**

- da 15% a 65 aa a 29% a 80 aa

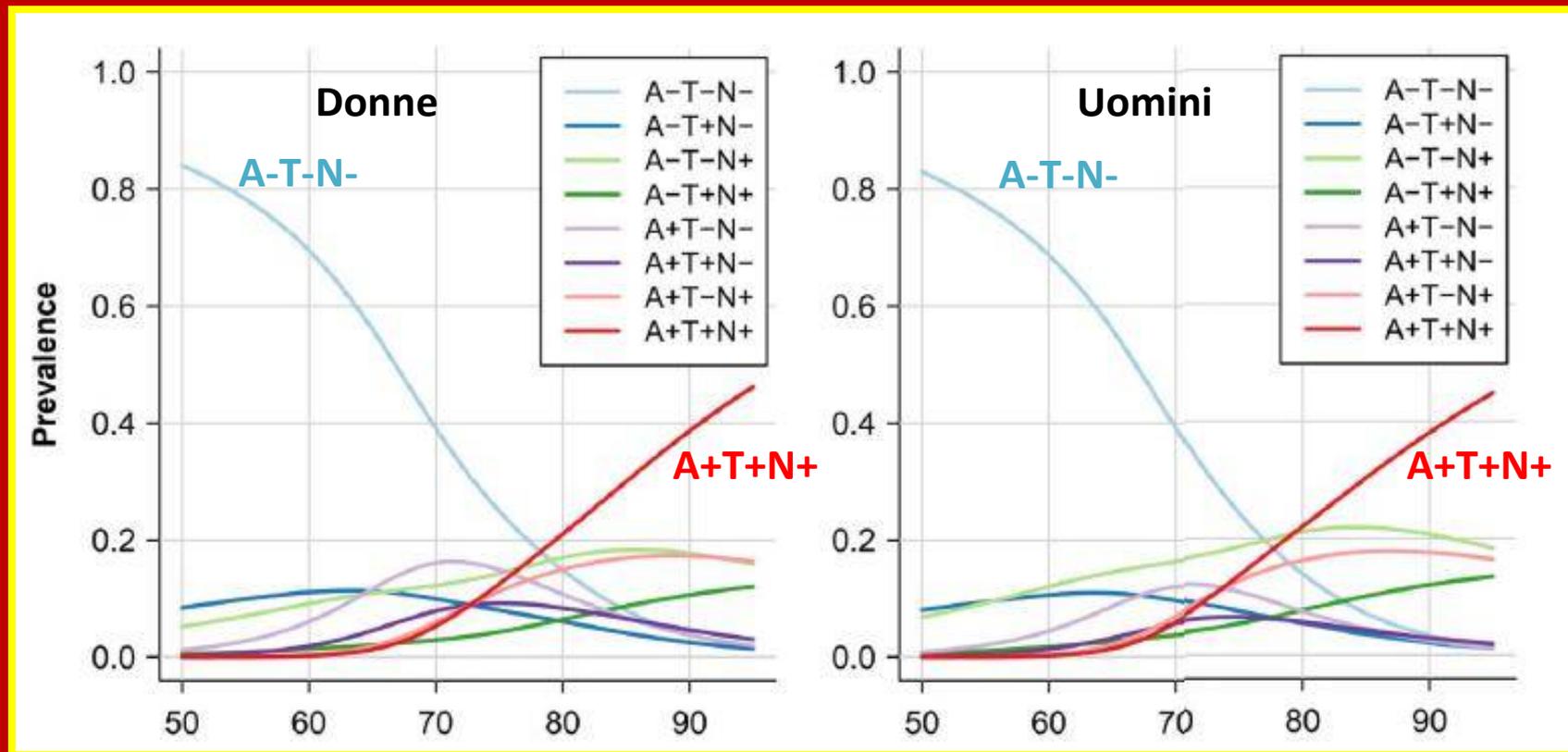
**Incremento A+ (AD continuum):**

- da 17% a 65 aa a 38% a 80 aa

# Age and sex specific prevalences of cerebral $\beta$ -amyloidosis, tauopathy and neurodegeneration among clinically normal individuals aged 50-95 years: a cross-sectional study

Jack CR jr et al.

Lancet Neurol. 2017, 16, 435-444



Indipendentemente dal sesso, dopo i 50 anni la prevalenza di A-T-N- decresce, mentre dopo i 60 la prevalenza di A+T+N+ aumenta

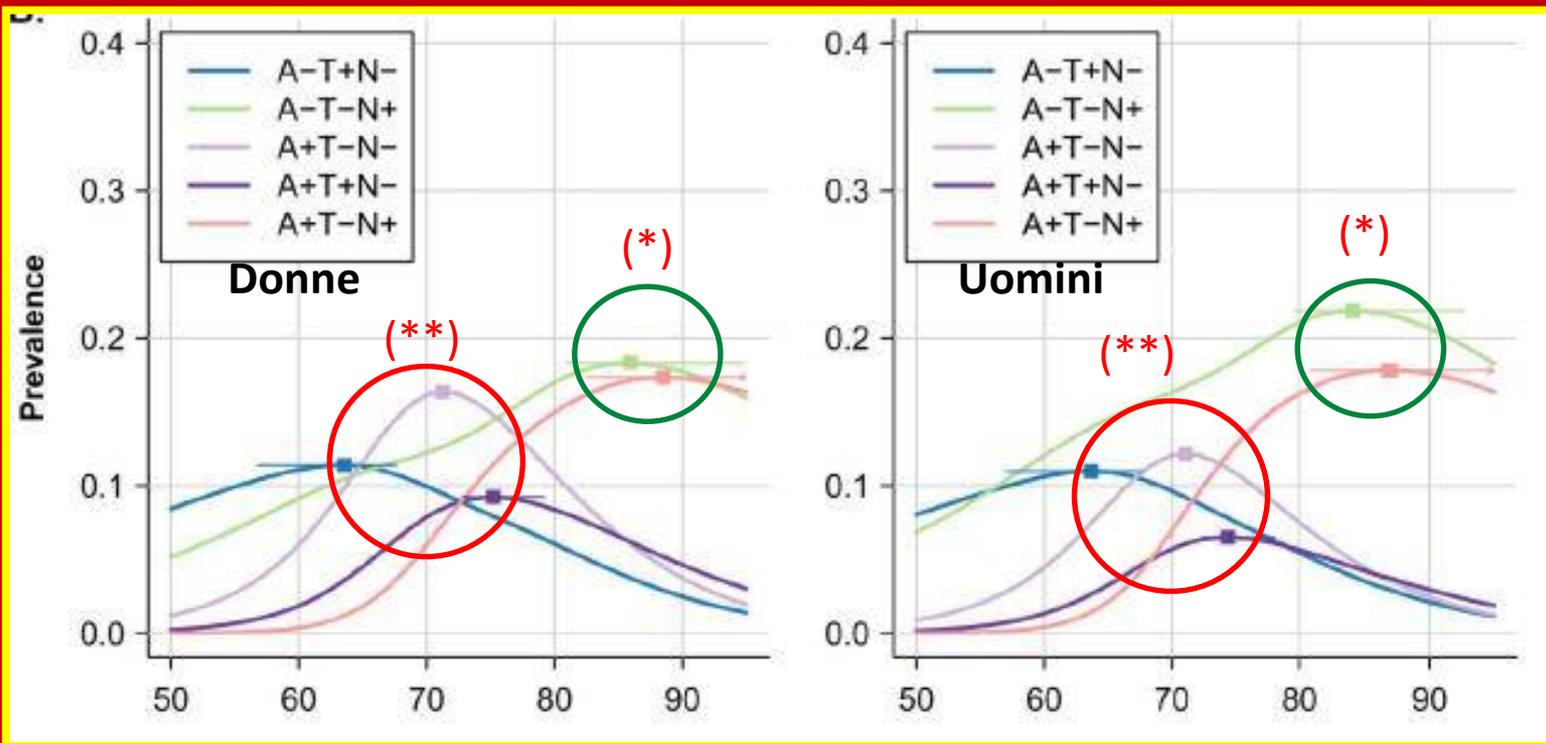
A-T-N- = stadio di partenza  
A+T+N+ = stadio di arrivo  
Altri profili = stadi di transizione

# Age and sex specific prevalences of cerebral $\beta$ -amyloidosis, tauopathy and neurodegeneration among clinically normal individuals aged 50-95 years: a cross-sectional study

Jack CR jr et al.

Lancet Neurol. 2017, 16, 435-444

## Differenze di età con massima prevalenza di profili ATN



(\*\*) Gruppi N-  
(A-T+N-, A+T-N-, A+T+N-)  
Max prevalenza N-: 75 aa  
AD Continuum

Prevalenza dei profili per età  
A-T+N- = 1° profilo: 64 aa (PART?)  
A+T-N- = 2° profilo: 71 aa  
A+T+N- = 3° profilo: 75 aa

(\*) Gruppi N+  
(A-T-N+ e A+T-N+)  
Max prevalenza N+: > 84 aa  
Neurodegenerazione Non-AD (SNAP)

**Soggetti Cognitivamente Normali. Profilo A/T/(N): normale 38-53.8%; AD Continuum: 10-39%  
AD preclinica: 0-21%; SNAP: 19-28.4%**

Profilo	CSF	CSF	Aβ-PET; Tau-PET; MRI ct	CSF; MRI; Aβ-PET	CSF; Aβ-PET	CSF	CSF
	Kern	Ekman	Jack	Hwang	Roe	Soldan	Goudey
N	430	101	435	71	157	814	361
Età	70	65-85	50-95	50-82	64-80	40-75	ND
A- T- N-	53.8%	42%	38%	69%	46.5%	38.9%	45%
A+ T- N-	13.1%	18%	10%	3.4%	15.9%	19.2%	21%
A+ T- N+	7.3%	0%	8%	6.9%		2,3%	1%
A+ T+ N-	0%	9%	6%	0%	15.9%	2.3%	1%
A+ T+ N+	2.3%	12%	11%	0%		8.8%	12%
A- T+ N-	0%	10%	8%	6.9%	21.7%	5.5%	0%
A- T+ N+	4.6%	7%	4%	0%		17.2	17%
A- T- N+	18.9%	2%	14%	13.8%		5.7%	4%
A+ (tutti)	22.7%	39%	35%	10.3%	31.8%	32.6%	35%
AD preclinica	2.3%	21%	17%	0%	15.9%	11.1%	13%
SNAP (tutte)	23.5%	19%	26%	20.4%	21.7 %	28.4 %	21%

## Soggetti con sintomi cognivi, non-demenza. Profili A/T/(N)

Profilo	CSF; MRI; Aβ-PET	CSF	CSF	CSF; MRI; Aβ-PET
	Hwang	Ekman	Ekman	Hwang
	Disturbo di transizione	MCI stabile	MCI evolutivo	MCI
N	58	80	74	29
Età	53-84	60-88	60-88	57-89
A- T- N-	22.4%	30%	8%	6.9%
A+ T- N-	1.7%	11%	5%	10.3%
A+ T- N+	6.9%	0%	1.5%	13.8%
A+ T+ N-	5.2%	19%	30%	6.9%
A+ T+ N+	10.3%	29%	54%	24.1%
A- T+ N-	0%	19%	1.5%	6.9%
A- T+ N+	5.2%	5%	0%	10.3%
A- T- N+	48.3%	0%	0%	20.7%
A+ (tutti)	24.1	59%	90.5%	85.1%
AD prodromica	15.5%	48%	74%	31%
SNAP (tutti)	53.5%	24%	1.5%	37,9%

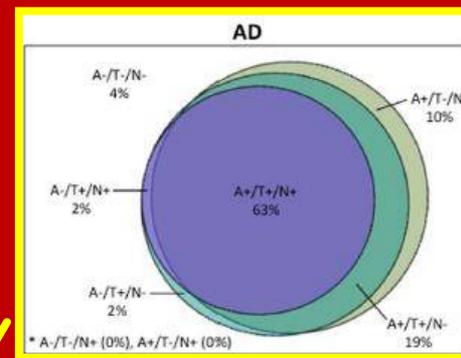
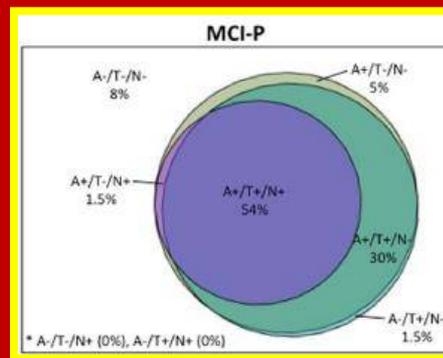
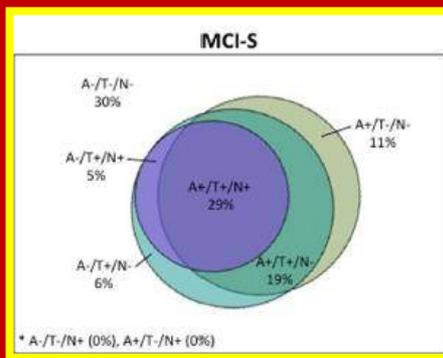
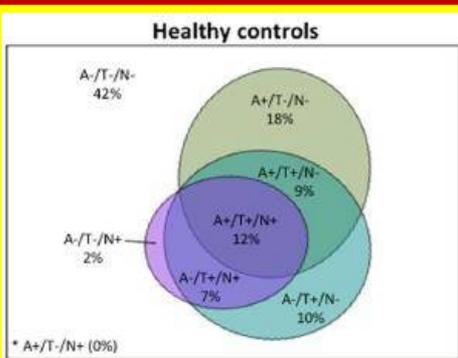
# The A/T/N biomarker scheme and patterns of brain atrophy assessed in mild cognitive impairment

Ekman U et al.

Sci Rep. 2018, 8, 8431

Età 60-85 anni

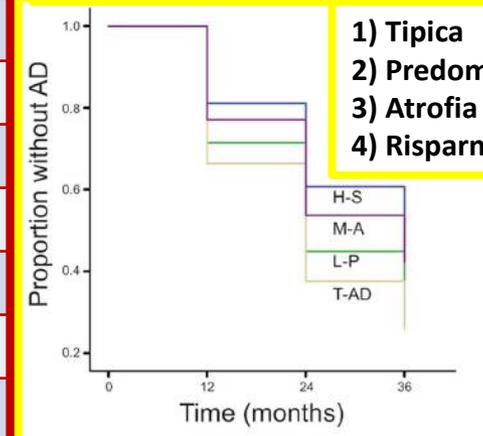
Normali	MCI stabile	MCI evoluzione AD 36 mesi	Demenza. AD diagnosi clinica NINCDS-ADRDA
101	80	74	102



Profilo ATN	Normali	MCI stabile	MCI → AD	AD
A- T- N-	42%	30%	8%	4%
A+ T- N-	18%	11%	5%	10%
A+ T+ N-	9%	19%	30%	19%
A+ T- N+	0%	0%	1.5%	0%
A+ T+ N+	12%	29%	54%	63%
A- T+ N-	10%	19%	1.5%	2%
A- T+ N+	7%	5%	0%	2%
A- T- N+	2%	0%	0%	0%
A+ (tutti)	49%	59%	90.5%	92%

**AD con profilo specifico = 82%**  
**Profili Non-AD = 18%**

**MCI Aβ+: Velocità di conversione in forme AD**

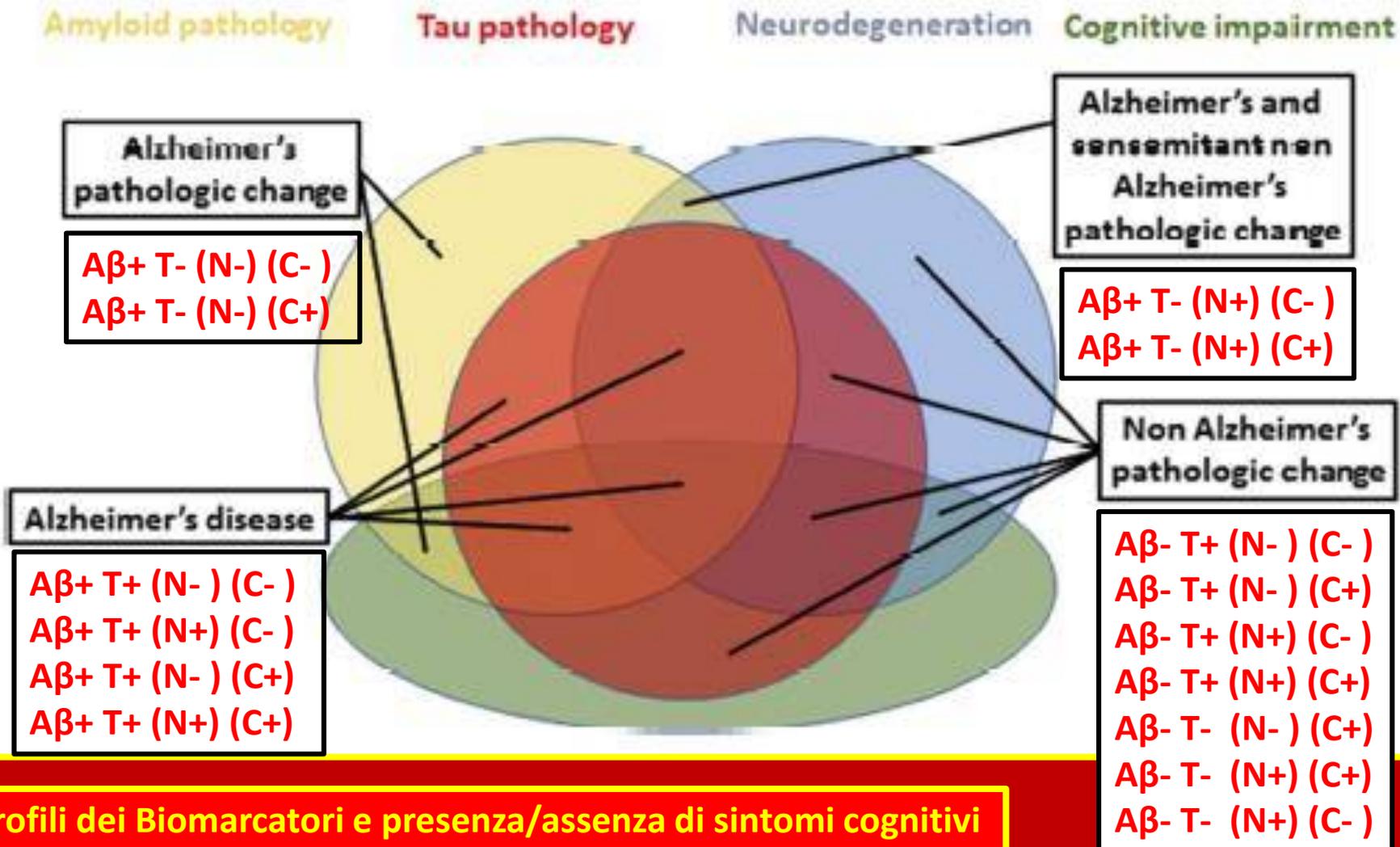


- 1) Tipica
- 2) Predominate limbica
- 3) Atrofia Minima
- 4) Risparmio ippocampo

# NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Jack CR Jr et al.



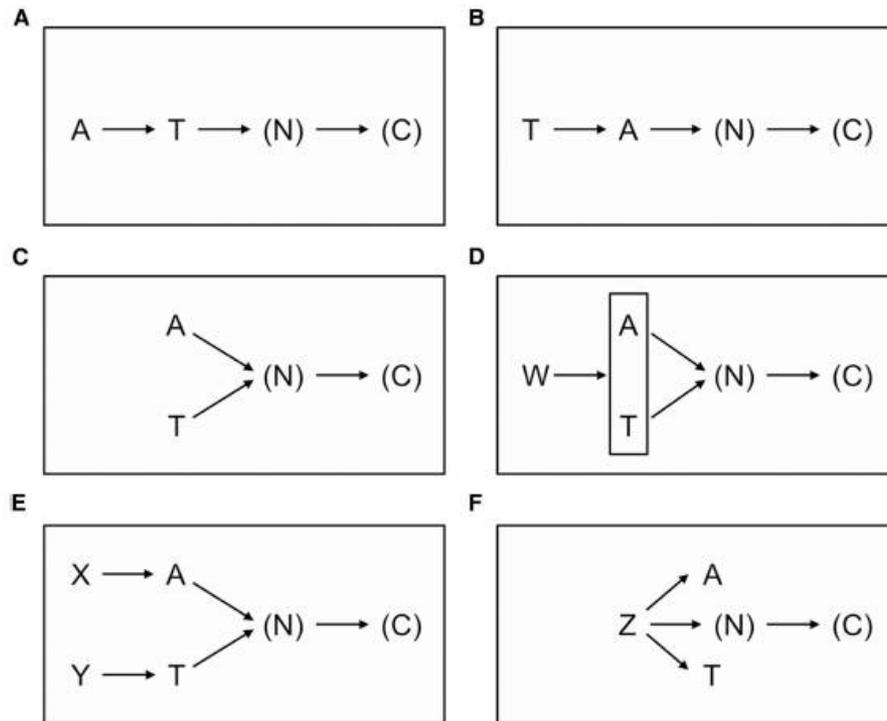
# NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

Jack CR Jr et al.

**Il sistema A/T/(N) consente di classificare singoli pazienti. Applicato su larga scala, può contribuire a supportare diversi meccanismi patogenetici nello sviluppo della AD**

**!**  
 $T \xrightarrow{A} T \rightarrow (N) \rightarrow (C)$   
ad oggi, meccanismo più probabile



**Ipotesi di sequenze tra accumulo di A $\beta$  (A), accumulo di Tau (T), Neurodegenerazione (N), Disturbo Cognitivo (C)**

- **A = A $\beta$  first**
- **B = Tau first**
- **C = A $\beta$  e Tau indipendenti, sinergiche**
- **D = Un fattore W induce A $\beta$  e Tau**
- **E = Due fattori separati inducono A $\beta$  e Tau sinergiche**
- **F = Un fattore induce A $\beta$ , Tau e Neurodegenerazione**

# NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Jack CR Jr et al.

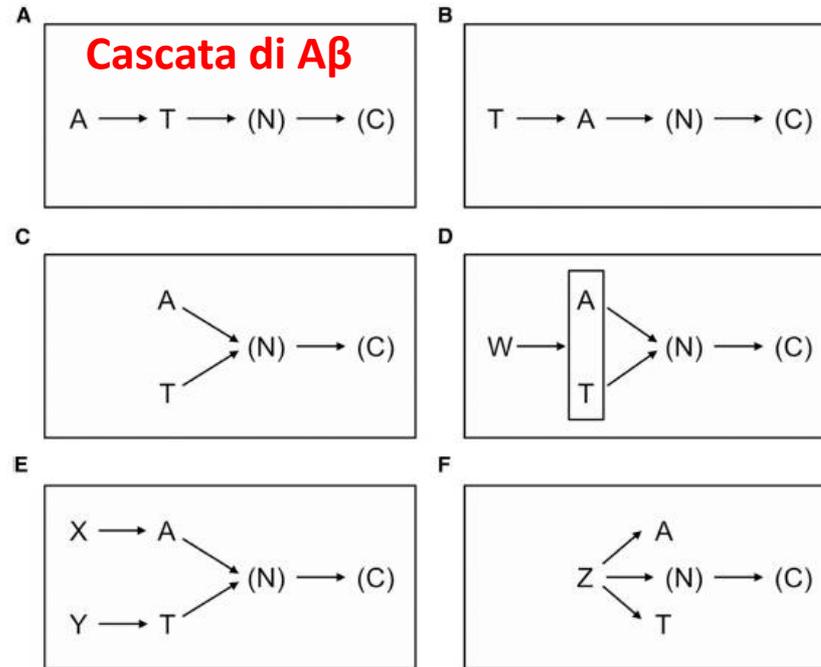
Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

**A. Probabile.** Il modello è dato dalle forme familiari autosomiche dominanti con mutazioni APP, PSEN1, PSEN2

**C. Improbabile.** Polimeri extracellulari di A $\beta$  inducono disfunzione sinaptica, ma non morte neuronale. p-Tau induce (dopo anni) morte neuronale

**E. Possibile.** Y = fattore legato all'età che, ad es., incrementa PART. X = polimorfismo del gene CR1 (Complemento Recettore 1) che riduce la clearance di A $\beta$  e incrementa il rischio di AD.

**F. Possibile.** Z schematicamente riassume meccanismi multipli (funzione immunitaria; fattori vascolari; alterazioni della risposta infiammatoria; disfunzioni di reti neurali)



**B. Improbabile.** Nelle tauopatie da mutazione MAPT si accumula Tau patologica 3R/4R identica ad AD, ma non si produca A $\beta$

**D. Improbabile.** Invecchiamento (W) dei sistemi di sorveglianza immunitaria o dei processi di clearance proteica? La topografia di accumulo A $\beta$  e p-Tau è differente

L'impiego del sistema A/T/(N)/(C) nella pratica clinica potrà contribuire alle risposte