

Paolo Livrea

Il ruolo dei Biomarcatori nella diagnosi precoce della Malattia di Alzheimer

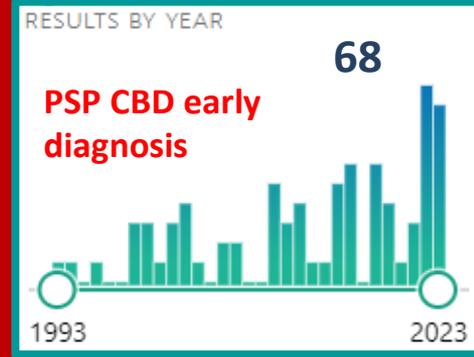
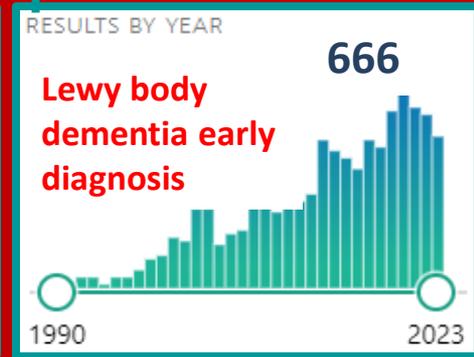
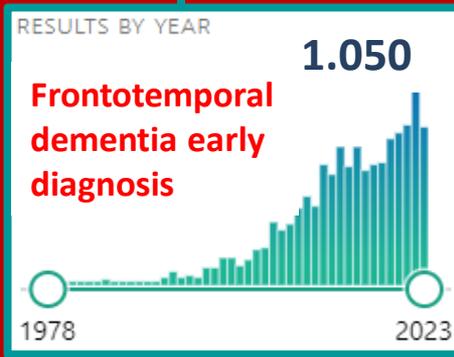
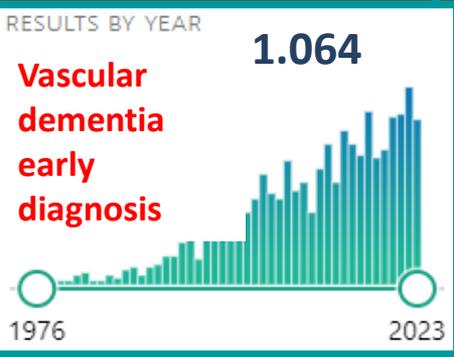
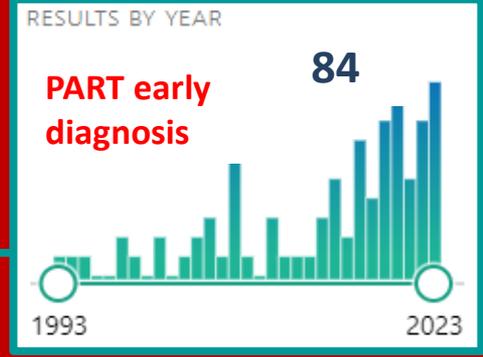
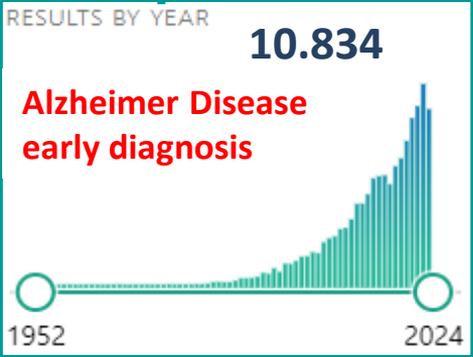
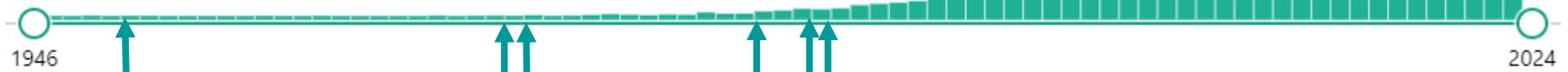
Convegno «Demenze, Alzheimer e patologie correlate»

Cittadella degli Artisti, Molfetta (Ba)

1-2 dicembre 2023

Dementia early diagnosis

14.677



Screening for Cognitive Impairment in Older Adults

Patnode CD et al.

Updated Evidence Report and Systematic Review for the
US Preventive Services Task Force

JAMA. 2020;323(8):764-785.

287 studi - 280.000
anziani complessivi

Conclusioni. Le prove sull'utilità dello screening per il deterioramento cognitivo sono insufficienti

	5 Domande	N. studi	Esiti
1	<p>.... si migliorano</p> <ul style="list-style-type: none"> • i processi decisionali • i risultati per il paziente, per la famiglia o per il caregiver • i risultati sociali? 	<p>N.1 RCT (IU-CHOICE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • n. 4.005 soggetti cure primarie • n. 2.008 con screening • n.1.997 no-screening <p>Screening: → Diagnostica. Se positivi → Programma di Intervento cognitivo domiciliare (Aging Brain Care) per 12 mesi</p>	<p>A 12 mesi, tra soggetti screening/no-screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna differenza nella qualità della vita (Health Utilities Index; HUI). • Nessuna differenza nell'utilizzo dell'assistenza sanitaria e nella pianificazione anticipata delle cure. <p>NOTE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 38% dei soggetti idonei allo studio ha rifiutato di partecipare • 66% dei positivi allo screening hanno rifiutato la valutazione diagnostica e ulteriori cure di follow-up • mancavano il 42% delle misure di QOL a 12 mesi
2	<p>.... che accuratezza hanno gli strumenti di screening?</p>	<p>49 strumenti di screening N. 59 studi (n = 38. 531)</p>	<p>Strumenti accurati sono disponibili. Approfondito confronto tra molti strumenti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMSE più usato (32 studi): Sensibilità = 0.20-0.93 e Specificità = 0.48-0.93 (Cut off ≤ 24) per Demenza; non specificate ma minori (Cut off variabile) per MCI
3	<p>.... che danni si possono provocare?</p>	<p>IU-CHOICE RCT</p>	<p>Nessuna differenza a 1, 6 e 12 mesi tra screenati (positivi e negativi) e non screenati per:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depressione (Patient Health Questionnaire; PHQ-9) • Ansia (Generalized Anxiety Disorder; GAD-7)

Screening for Cognitive Impairment in Older Adults

Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force

Patnode CD et al.

287 studi - 280.000
anziani complessivi

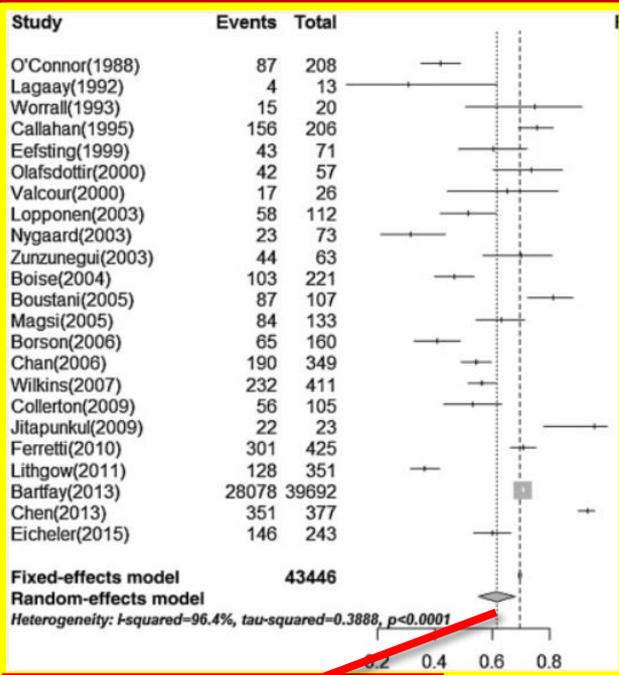
JAMA. 2020;323(8):764-785

	5 Domande		N. studi	Esiti
4	Gli interventi per la demenza lieve - moderata o per lo MCI....	... si hanno benefici clinici con lo screening ed il trattamento precoce nel Disturbo Cognitivo?	<p>Interventi farmacologici 224 RCTs (n. = 50.000)</p> <ul style="list-style-type: none"> • AChE-I: 48 RCTs (n = 22.431) • Memantina: 12 RCTs (n = 4.189) • Antipertensivi, statine, FANS, steroidi gonadici, integratori alimentari, vitamine gruppo B, vitamina E e acidi grassi omega-3: 29 RCT (n = 6.489) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantenimento o miglioramento (+ 0.5-1 punto MMSE) con AChE-I e con Mementina da 3 a 12 mesi in Demenza. • No effetto di AChE-I e Memantina su progressione di MCI a 3 anni • Nessun effetto degli altri trattamenti farmacologici
	 con i trattamenti precoci si possono provocare danni?	<p>Interventi non farmacologici 61 RCTs (n = 7.847)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Training cognitivo, Stimolazione cognitiva, Riabilitazione: 15 RCT (n = 1.341) • Attività fisica: 10 RCT (n = 1.168) • Interventi sul caregiver o sulla diade caregiver-paziente: 27 RCT (n = 2.776) 	<ul style="list-style-type: none"> • Con interventi cognitivi: + 1,33 punti MMSE vs. controlli a 3-12 mesi di follow-up • Con attività fisica: +1,17 punti MMSE vs controlli • Beneficio sul carico del caregiver • Beneficio sulla depressione del caregiver
5	Gli interventi per la demenza lieve - moderata o per lo MCI....		<p>Censimento degli eventi avversi da trattamenti farmacologici e non farmacologici 48 RCT e 3 studi osservazionali (n = 190.076)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 13% ritiro da AChE-I • 8% ritiro da Mementina • Eventi da AChE-I: bradicardia; sincopi; cadute; pace-maker • Nessun evento avverso da interventi non farmacologici in paziente e caregiver

Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis

Lang L et al.

BMJ Open 2017;7:e011146.

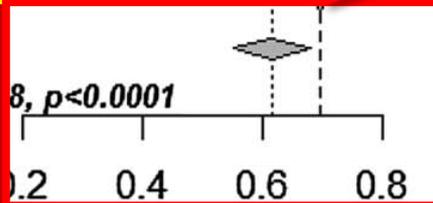


Setting

- 15 Community-based only
- 5 Residential or nursing care only
- 3 Population study (community and/or residential)

23 studi

Luogo	N. studi	Percentuale dei casi di Demenza (tutti i tipi) non diagnosticati
UK	3	43.1 %
Europa tranne UK	8	58.2 %
USA	8	60.7 %
Canada	2	70.7 %
Asia	2	93.2 %



Percentuale media di Demenza non diagnosticata = 61,7%

Come individuare i casi non diagnosticati?

La percentuale di Demenza non diagnosticata

- aumenta:
 - con basso reddito
 - con età < 70 anni
 - nel sesso maschile
 - nelle registrazioni del MMG
- si riduce con l'impiego di uno strumento di misura (MMSE) in aggiunta ai soli criteri clinici di diagnosi

Alzheimer's Disease – Why We Need Early Diagnosis

**E' utile, e quindi necessario, identificare i casi di Demenza non diagnosticati?
Ed in che stadio di malattia?**

Esempio della Malattia di Alzheimer

Stadio clinico	Livello di compromissione clinica	
1	Nessun sintomo CDR = 0	Fase preclinica. Durata di decenni
2	MCI iniziale CDR = 0.5	Fase prodromica Durata fino ad 8 anni
3	MCI avanzato CDR = 0.5	
4	Demenza lieve CDR = 1	Demenza. Durata da < 4 a > 10 anni
5	Demenza moderata = CDR = 2	
6	Demenza grave = CDR 3	
7	Demenza molto grave-terminale CDR = 4-5	



- Sono ancora in corso Trials clinici TRAILBLAZER-Alz e AHEAD 3-45 in fase preclinica
- Problemi etici
- Necessaria per scopi di ricerca

Non utile in fase preclinica

Utile in tutti gli stadi clinici

- Conoscenza dei motivi dei problemi emersi
- **Correzione dei fattori di rischio ***
- **Assegnazione precoce di terapie ***
- **Evitamento di terapie controindicate**
- Accesso a servizi di supporto
- **Organizzazione della vita familiare e sociale ai fini dell'indipendenza quotidiana. Pianificazione**

Processi Neuropatologici
Aβ → NFT

- **Gestione dell'invalidità cronica: diritti della persona**

- **Prevenire e trattare in maniera adeguata le complicanze**
- **Ridurre l'ospedalizzazione ***
- **Ridurre la mortalità ***

Assegnazione precoce di terapie non farmacologiche *

Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the *Lancet* Commission

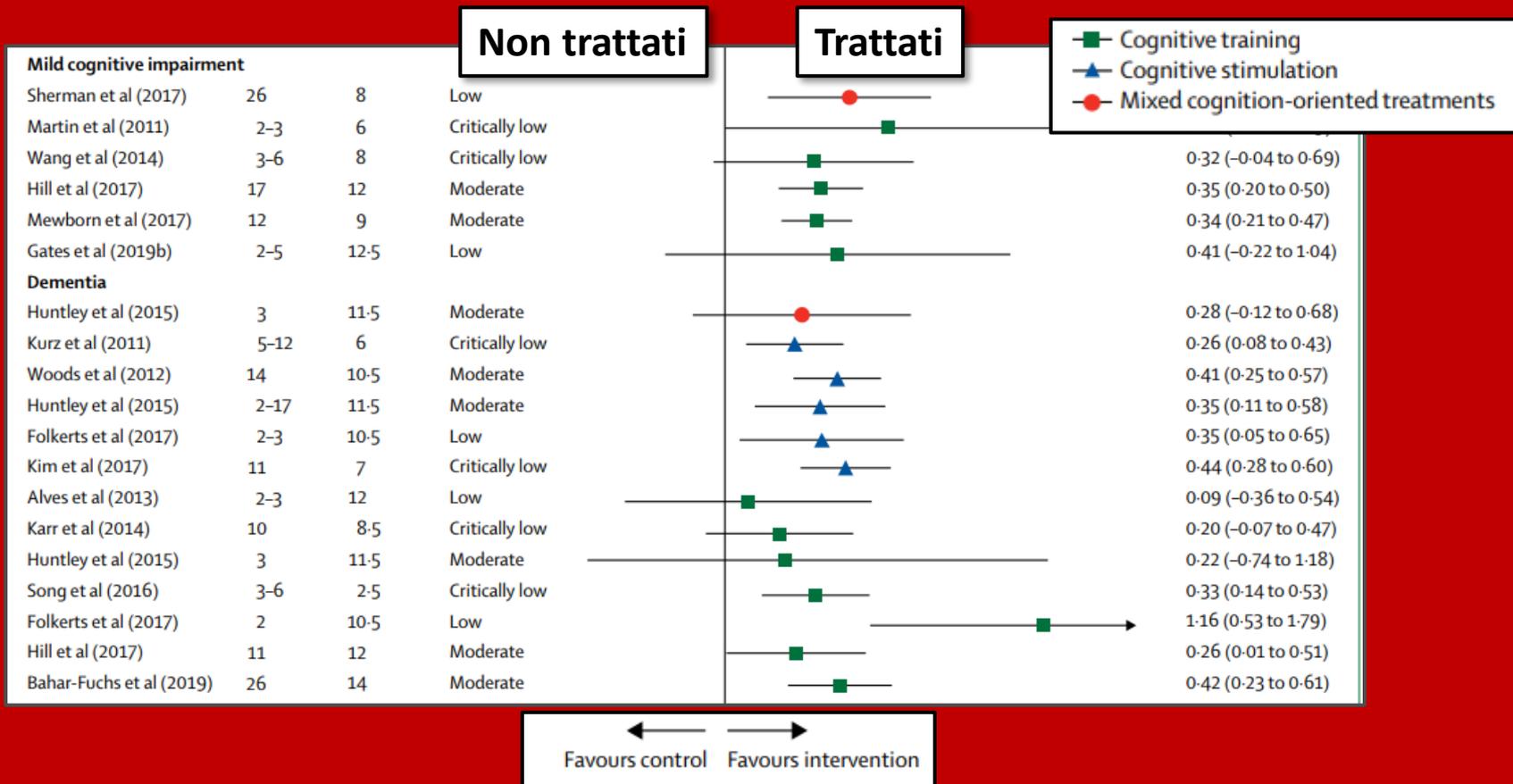
Lancet. 2020 Aug 8;396(10248):413-446

Livingston G et al.

- Training cognitivo
- ▲ Stimolazione cognitiva
- Trattamenti misti

Esiti cognitivi oggettivi in anziani con MCI e Demenza di grado lieve-moderato

6 RCT MCI
13 RCT Demenza



Assegnazione precoce di terapie farmacologiche tradizionali*

Economic Burden, Mortality, and Institutionalization in Patients Newly Diagnosed with Alzheimer's Disease

Black CM et al.

J Alzheimers Dis. 2018;61(1):185-193

Data base "Medicare administrative database and Minimum Data Set (MDS)"

Pazienti con data di diagnosi di AD nel periodo 1.1.211 – 30.6.2014

+

> 1 anno di dati post diagnosi registrati

Età 65-100

Estrazione di un campione random del 5%
Totale N. 8.995 soggetti

AChE-I e/o Mementina
N. 4.958

Non trattati mai

Charlson Comorbidity Index (CCI) score 3.54

Mortalità 18.9 per 100 p/a

Ospedalizzazione 10.5%

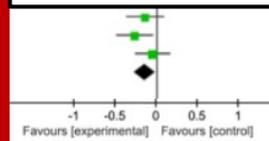
Tempo per prima ospedalizzazione
188 gg

Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease

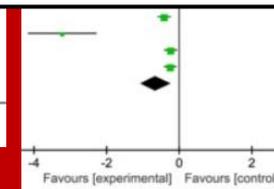
Li DD et al.

Front Neurosci. 2019 May 15;13:472

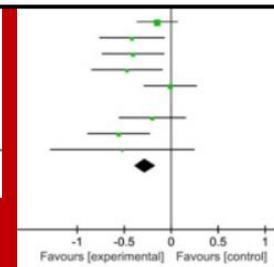
Miglioramento cognitivo



Mementina



Rivastigmina



Donepezil

AChE- I e/o Memantina entro 6 mesi dalla
diagnosi
N. 4.037

Trattati

Charlson Comorbidity Index (CCI) score 3.22

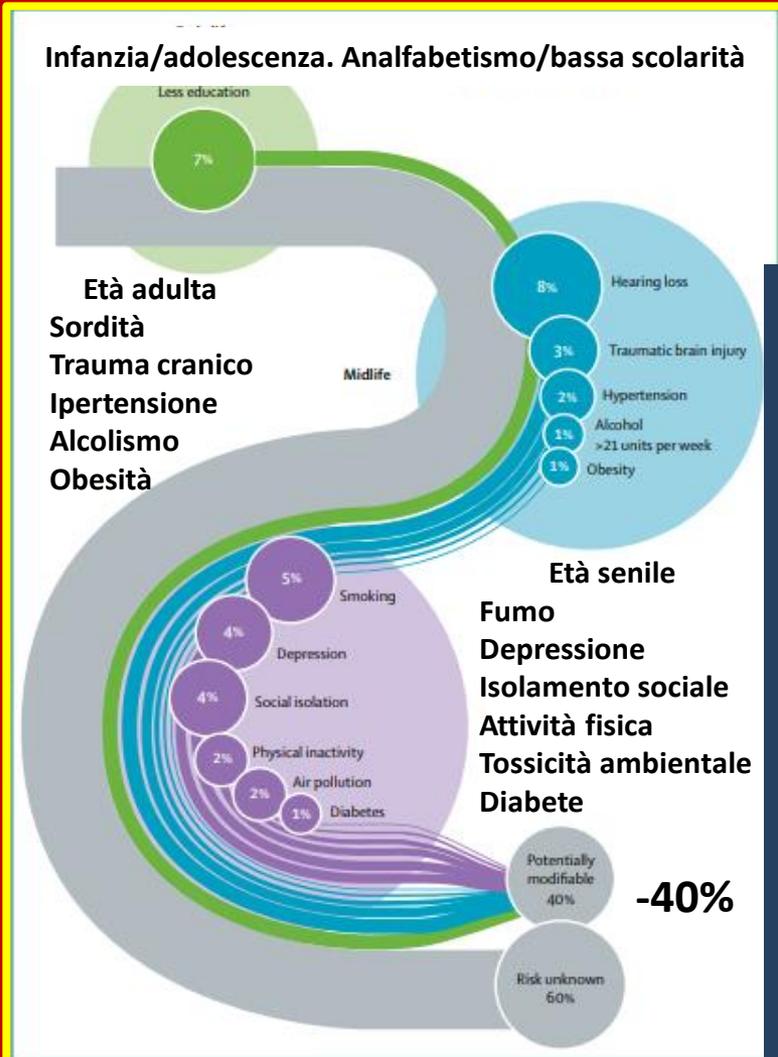
Mortalità 9.9 per 100 p/a

Ospedalizzazione 4.3%

Tempo per prima ospedalizzazione
283 gg

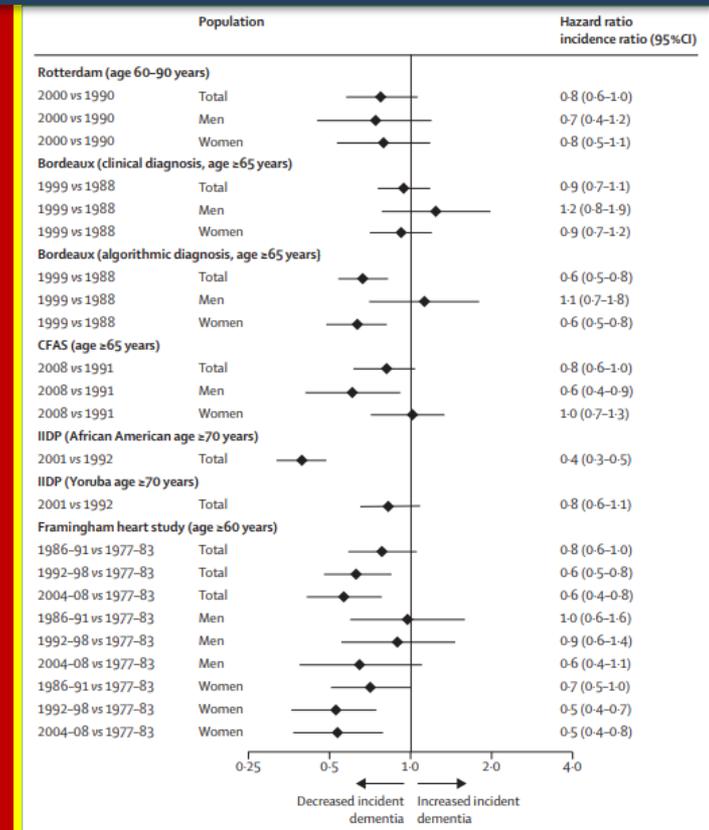
Il trattamento
specifico in AD è
associato a riduzione
di mortalità ed
ospedalizzazione

Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the *Lancet* Commission



Confronto tra vecchie coorti e nuove coorti USA, GB, Francia. Riduzione di prevalenza di Demenza, nonostante l'invecchiamento della popolazione (prevenzione indiretta collegata a cambiamenti di fattori connessi ad educazione, stato socioeconomico, interventi sanitari, stili di vita)

- **12 fattori di rischio modificabili sono implicati nel 40% delle Demenze (tutte le forme)**
- **Queste, di conseguenza, potrebbero teoricamente essere prevenute o ritardate**
- **6 fattori di rischio modificabili in età senile condizionano il 18% delle demenze**



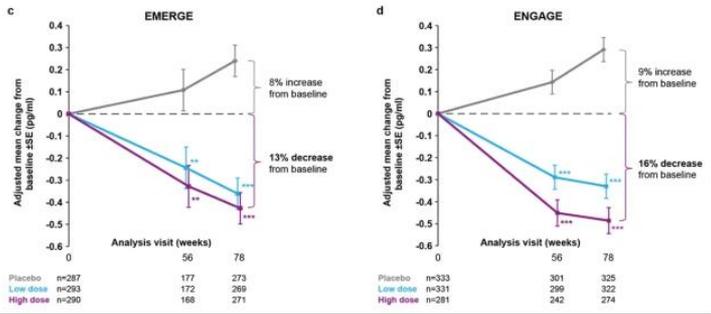
Assegnazione precoce di nuove terapie *

Studi di fase 3

Day GS et al.

Aducanumab Use in Symptomatic Alzheimer Disease Evidence in Focus

Neurology. 2022 Apr 12;98(15):619-631



EMERGE (n.1.638 AD MCI o Demenza lieve) 19.5 mesi
ENGAGE (n. 1.647 ADMCI o Demenza lieve) 19.5 mesi

Riduzione di Aβ PET > 60% rispetto ai controlli
Minima riduzione del declino cognitivo (CDR-SB)

Lecanemab in Early Alzheimer's Disease



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

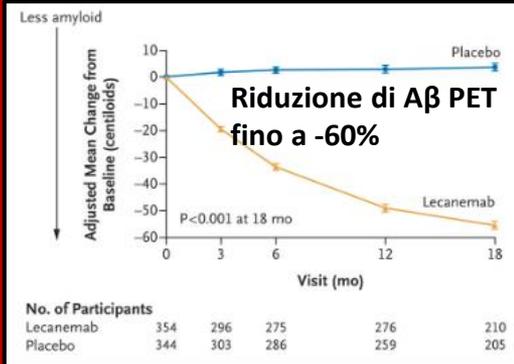
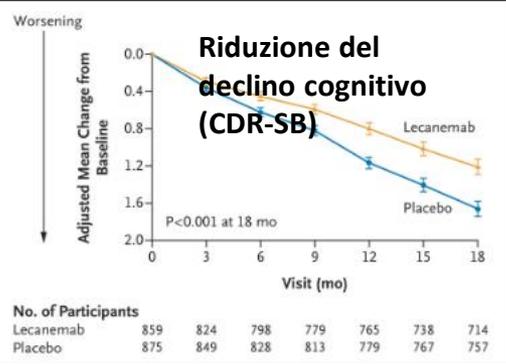
Gill Livingston et al.

2023; 388:9-21

1.795 AD (MCI o Demenza lieve 18 mesi)

Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA) con edema (ARIA-E) o con microemorragie (ARIA-H) in > 30%

ApoEε4 fattore di rischio



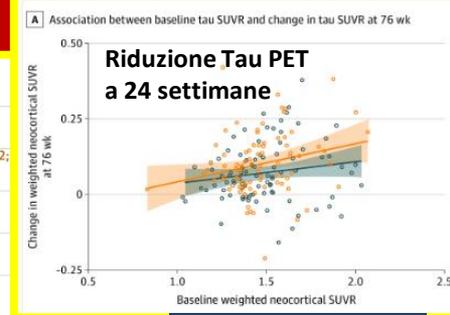
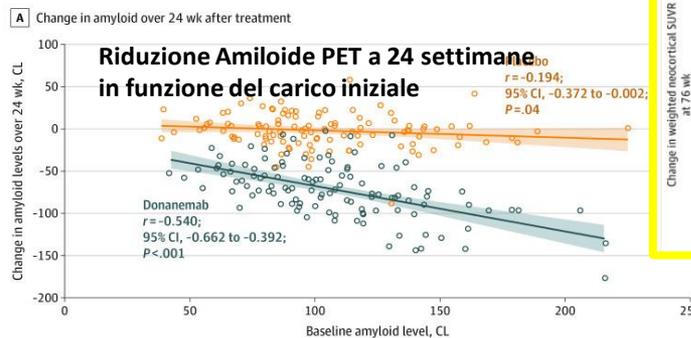
Association of Amyloid Reduction After Donanemab Treatment With Tau Pathology and Clinical Outcomes

Shcherbinin S et al.



JAMA Neurology

2022 Oct; 79(10): 1015-1024



Estensione dello studio in corso

Finding Dementia in Primary Care: The Results of a Clinical Demonstration Project

J Am Geriatr Soc. 2012 Feb;60(2):210-7

McCarten JR et al.

Lo screening in
Medicina generale
individua casi di
Disturbo cognitivo
non diagnosticato

Sette centri medici per Veterani

Veterani di età ≥ 70 senza una precedente diagnosi di deterioramento cognitivo
N. 8.342

Hanno accettato lo screening (Mini-Cog) 97%
N. 8.063

Superato lo screening 74%
N. 5.982

118 richiedono
volontariamente

Ulteriore valutazione specifica

103 Disturbo cognitivo

82 Demenza iniziale

21 MCI

Non superato lo screening 26%
N. 2.081

580 aderiscono

Ulteriore valutazione specifica

540 Disturbo Cognitivo

432 Demenza iniziale

108 MCI

1.501 non aderiscono

Indagini standard

259 Disturbo Cognitivo

Nel setting considerato la procedura di screening ha individuato un numero doppio rispetto all'atteso di soggetti con Disturbo Cognitivo (MCI e Demenza iniziale)

Empowering general practitioners in dementia care: The ANTISTIGMA education intervention in Europe

Intervento anti-
Stigma in Medicina
Generale

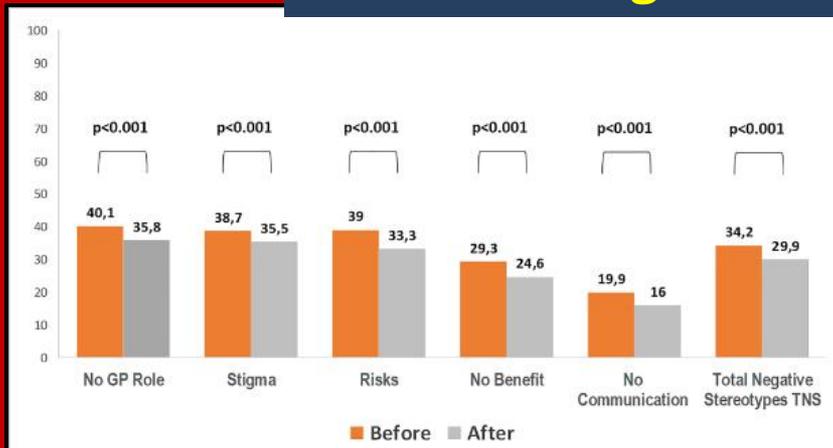
Int J Geriatr Psychiatry 2023 Jul;38(7):e5958

Cartz-Piver L et al.

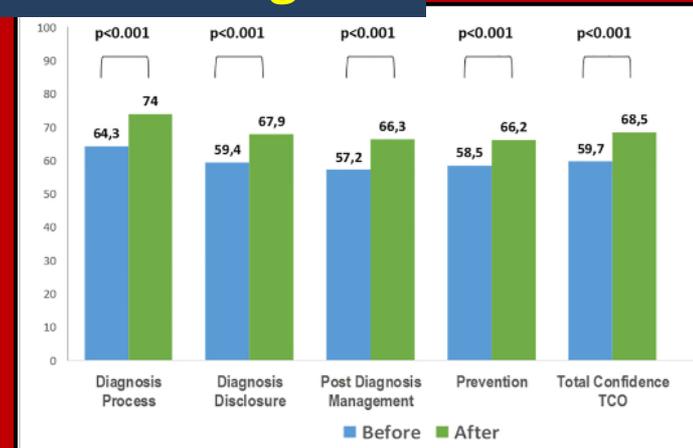
Secondo l'Alzheimer's Disease International, lo stigma è la principale ragione per cui in quasi una persona su quattro la diagnosi di Demenza non viene evidenziata

Gli operatori sanitari, che pure hanno acquisito aggiornate informazioni accademiche e scientifiche sulla demenza, sono riluttanti a imporre una diagnosi-stigma ai propri pazienti. Ciò contribuisce a ritardare la diagnosi e ad allungare i tempi di diagnosi.

192 MMG. Programma didattico Anti-stigma



Stereotipi negativi dei partecipanti prima e dopo
l'intervento Anti-stigma



Fiducia dei partecipanti prima e dopo
l'intervento Anti-stigma

Il programma rivolto ai MMG ha ridotto gli stereotipi negativi ed aumentato la sicurezza dei
MMG nell'affrontare la gestione pratica della demenza

Timely diagnosis of dementia? Family carers' experiences in 5 European countries

Int J Geriatr Psychiatry. 2019 Jan;34(1):114-121

Woods B et al.

Cosa pensano i familiari dei pazienti sui tempi di diagnosi?

Partecipanti: 1.409 familiari di pazienti con Demenza
Questionario con 56 domande

5 paesi: Scozia, Italia, Olanda, Finlandia, Cecoslovacchia

Tempestività della diagnosi

	Scozia	Italia	Olanda	Finlandia	Cecoslovacchia	Totale
Troppo presto	0,9%	1,5%	1,5%	0%	0%	0,8%
A tempo giusto	39,1%	32,8%	52,3%	44,7%	38,6%	41,5%
Meglio prima	47,1%	52,1%	36,5%	48,9%	49,5%	47,1%
Impossibile dirlo	12,9%	13,6%	9,8%	6,4%	11,9%	10,6%

Principali motivi del ritardo nella diagnosi

	Scozia	Italia	Olanda	Finlandia	Cecoslovacchia	Media
Si pensava non ci fosse nulla da fare	4,7%	2,9%	2,1%	1,7%	12,5%*	4,78
Il primo medico ha deciso di non procedere	37,7%	42,8%	32,0%	26,3%	24%	33,26
Pensavamo fosse solo la vecchiaia	16,0%	34,1%	17,5%	21,1%	39,4%	25,6
La diagnosi ha richiesto molto tempo	20,8%	16,2%	7,2%	12,6%	3,8%	12,1

In questo campione di popolazione circa il 50% avrebbe voluto un'abbreviazione dei tempi di diagnosi di Demenza nel familiare affetto. Il medico ha dilazionato la diagnosi in un terzo dei casi.

Preparing for disease-modifying therapies in Alzheimer's disease

Christopher R S Belder • Jonathan M Schott • Nick C Fox

THE LANCET
Neurology

www.thelancet.com/neurology Vol 22 September 2023

Siamo pronti per un
impiego appropriato e
giusto dei nuovi
farmaci contro la
Malattia di Alzheimer?

Nessun sistema sanitario nazionale è pronto a fornire i nuovi farmaci per la terapia della Malattia di Alzheimer a più di una frazione di pazienti che potrebbero essere idonei.

«Time is brain» e «Early Treatment» sono parole d'ordine che hanno modificato paradigmi diagnostici e terapeutici, rispettivamente, con *trombolisi nell'ictus, immunomodulatori nella SM, antineoplastici nei tumori.*

Un analogo processo deve avviarsi per l'impiego di anticorpi monoclonali anti Amiloide

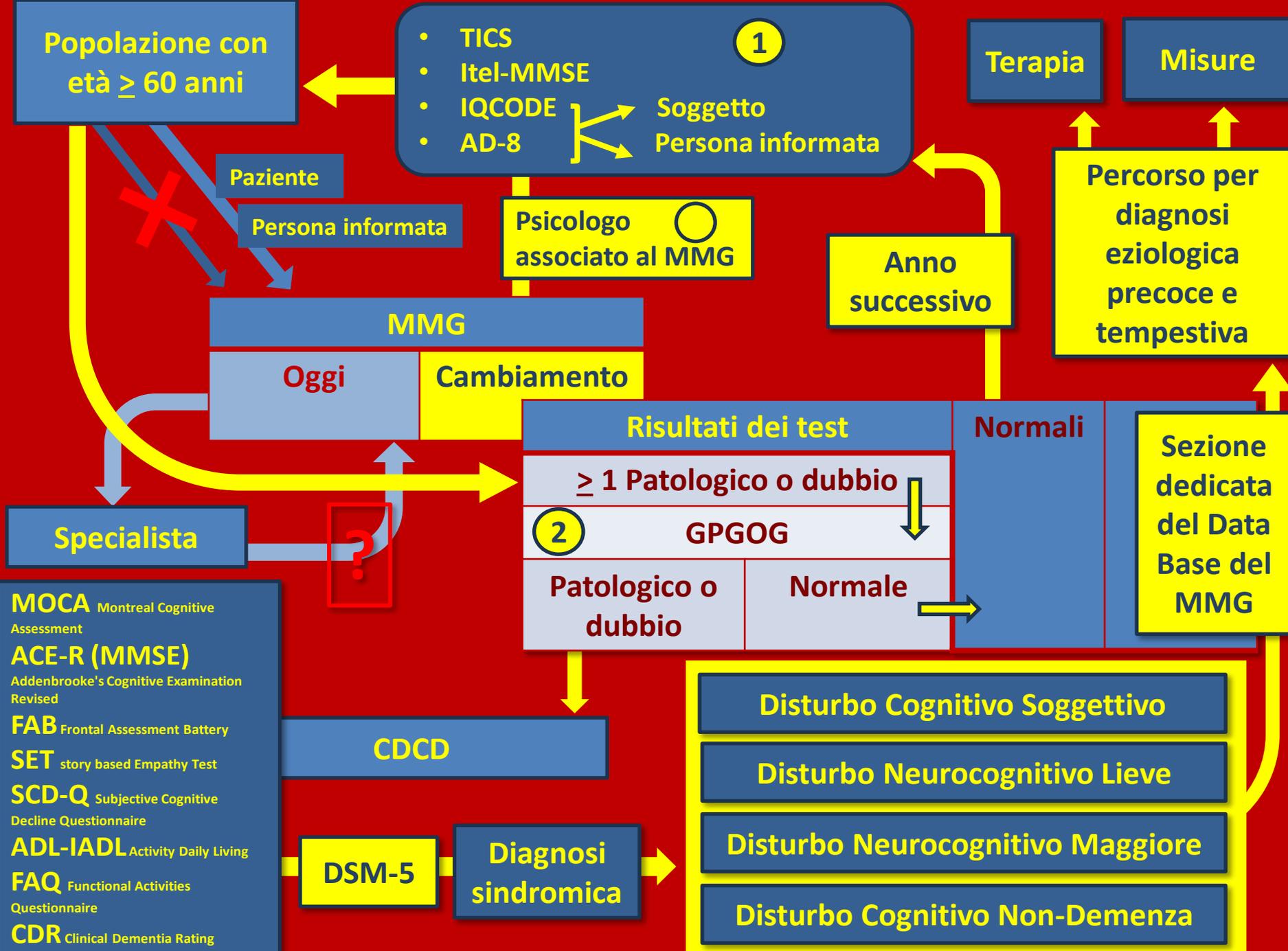
Nel Regno Unito , soltanto il 60% circa delle persone con demenza riceve anche una diagnosi clinica e comunque senza specificazione eziologica.

La maggioranza dei pazienti con demenza ha avuto una TAC, ma solo il 26% una MRI.

Meno del 2% dei pazienti ha una conferma molecolare della malattia utilizzando biomarcatori del liquido cerebrospinale o PET dell'amiloide.

- Maggiore accesso ai test diagnostici (collo di bottiglia)
- Team multidisciplinari
- Diagnosi differenziale precoce
- Comunicazione e gestione sia delle aspettative sia della negazione dei trattamenti.

Profonda
riorganizzazione
de set attuali



Diagnosi precoce

Criteri di diagnosi della Demenza di Alzheimer

Demenza

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.

Clinica + Biomarcatori

Alzheimers Dement. 2011, 7, 263-269

MCI Disturbo Cognitivo Lieve

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.

Clinica + Biomarcatori

Alzheimers Dement. 2011, 7, 270-279

Stadio di transizione

- MBI Disturbo Comportamentale Lieve
 - SCD Disturbo Cognitivo Soggettivo
- +
Biomarcatori

Malattia Preclinica

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.

Biomarcatori

Alzheimers Dement. 2011, 7, 280-292

Concordance of Clinical Alzheimer Diagnosis and Neuropathological Features at Autopsy

J Neuropathol Exp Neurol. 2020 May 1;79(5):465-473

Gauthreaux K et al.

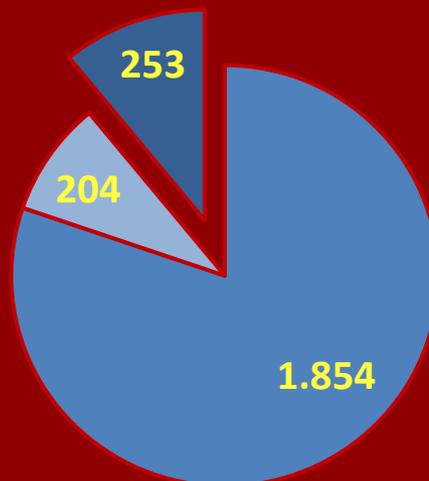
Totale casi con riscontro autoptico = n. 2.311

Totale Diagnosi AD errate = n. 457 (19.8%)

Diagnosi cliniche AD risultate errate:

- LBD
- VD
- FTD

Diagnosi AD: Errori



- Diagnosi Clinica AD con Neuropatologia AD
- Diagnosi Clinica AD senza Neuropatologia AD
- Diagnosi Clinica Non-AD con Neuropatologia AD

Caratteristiche cliniche significativamente diverse da Diagnosi concordante:

- Minore gravità cognitiva

Caratteristiche cliniche significativamente diverse da Diagnosi concordante:

- Parkinsonismo
- Turbe comportamentali
- Depressione

Clinicopathologic Study of Alzheimer's Disease: Alzheimer mimics

Shim YS et al.

N. 119 / 533 (= 22%) Diagnosi cliniche errate

J Alzheimers Dis. 2013;35(4):799-811

Lewy body n = 35 (29%). Non definite n = 22 (18%). VD n = 15 (13%). FTD n=14 (12%). Sclerosi Ippocampale n=10 (8%). Altre n 15 (13%).

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

Jack CR, Jr et al.

Neurology® 2016, 87, 539–547

Prima proposta di Diagnosi di AD basata sui soli Biomarcatori

Misurazione «in vivo» del processo neuropatologico di AD (tutte le condizioni cliniche)

7 Biomarcatori

Processi neuropatologici nella malattia: tre categorie binarie (+/-)

Sorgente	Depositi di A β fibrillare	Depositi di Tau (NFT)	Neurodegenerazione
	A	T	(N)
Liquor (CSF)	A β 1-42 CSF	p-Tau CSF	CSF t-Tau (*)
Neuroimmagine molecolare	PET-A β (quantità e sedi di deposito)	PET-Tau (quantità e sedi di deposito)	PET-FDG (ipometabolismo regionali-specifico; disfunzione sinaptica e neuronale)
Neuroimmagine strutturale			MRI (atrofia) (volume cerebrale; volume ippocampo; spessore corticale)
Significato nella AD	A +/-	T +/-	(N) +/-
	Specifico per presenza di depositi di A β fibrillare (placche neuritiche e diffuse)	Specifico per presenza di depositi di Tau iperfosforilata	(*) Non specifico di neurodegenerazione Aumenta in AD ed in molte patologie non-AD

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

Jack CR Jr et al.

Alzheimers Dement. 2018, 14, 535–562

AD Continuum. Stadiazione biologia: A-T-(N)- → A+T+(N)- → A+T+(N)+

Profilo AT(N)	Diagnosi in base ai Biomarcatori
A-T-(N)-	Normale
A+T-(N)-	Neuropatologia Alzheimer iniziale
A+T+(N)-	Malattia di Alzheimer iniziale
A+T+(N)+	Malattia di Alzheimer
A+T-(N)+	Neuropatologia Alzheimer iniziale e concomitante Sospetta patologia Non-Alzheimer
A-T+(N)-	Sospetta patologia Non-Alzheimer
A-T-(N)+	Sospetta patologia Non-Alzheimer
A-T+(N)+	Sospetta patologia Non-Alzheimer

8 combinazioni (profili)

AD Preclinica
AD MCI
AD Demenza

AD Continuum

SNAP

Circa 890 full papers con riferimento alla classificazione A/T/N fino ad oggi

DRAFT Body Text as of October 9, 2023

Workgroup Title/Name as of October 25, 2023

Public Comment at alz.org/DiagnosticCriteria

Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease: Alzheimer's Association Workgroup

25.10.2023

Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease: Alzheimer's Association Workgroup



<https://aaic.alz.org/diagnostic-criteria.asp>

Ragioni della revisione:

- 1) **Approvazione di nuove terapie. Queste terapie esigono diagnosi sicura precoce e stadiazione della AD**
- 2) **Sviluppo dei Biomarcatori plasmatici con eccellente capacità diagnostica in AD**
- 3) **Biomarcatori raggruppati nella stessa categoria non sono intercambiabili per la stadiazione di AD**

Workgroup Member Affiliations

Jeffrey Scott Andrews, PharmD
Takeda

Thomas G. Beach, M.D., Ph.D.
Banner Sun Health Research Institute

Teresa Buracchio, M.D.
U.S. Food and Drug Administration

Maria C. Carrillo, Ph.D.
Alzheimer's Association, convener and steering committee

Billy Dunn, M.D.
Independent, steering committee

Ana Graf, M.D.
Novartis

Oskar Hansson, M.D., Ph.D.
Lund University

Carole Ho, M.D.
Denali Therapeutics

Clifford R. Jack Jr., M.D.
Mayo Clinic, chair and steering committee

William Jagust, M.D.
University of California, Berkeley

Eliezer Masliah*, M.D.
National Institutes of Health, steering committee

Eric McDade, D.O.
Washington University in St. Louis

José Luis Molinuevo, M.D., Ph.D.
Lundbeck

Ozioma Okonkwo, Ph.D.
University of Wisconsin, Madison

Luca Pani, M.D.
University of Miami, Former Italian Regulatory Agency

Michael Rafii, M.D., Ph.D.
University of Southern California

Laurie Ryan*, Ph.D.
National Institute on Aging

Phillip Scheltens, M.D., Ph.D.
Life Science Partners

Eric Siemers, M.D.
Acumen

Heather Snyder, Ph.D.
Alzheimer's Association

Reisa Sperling, M.D.
Brigham and Women's Hospital, Harvard

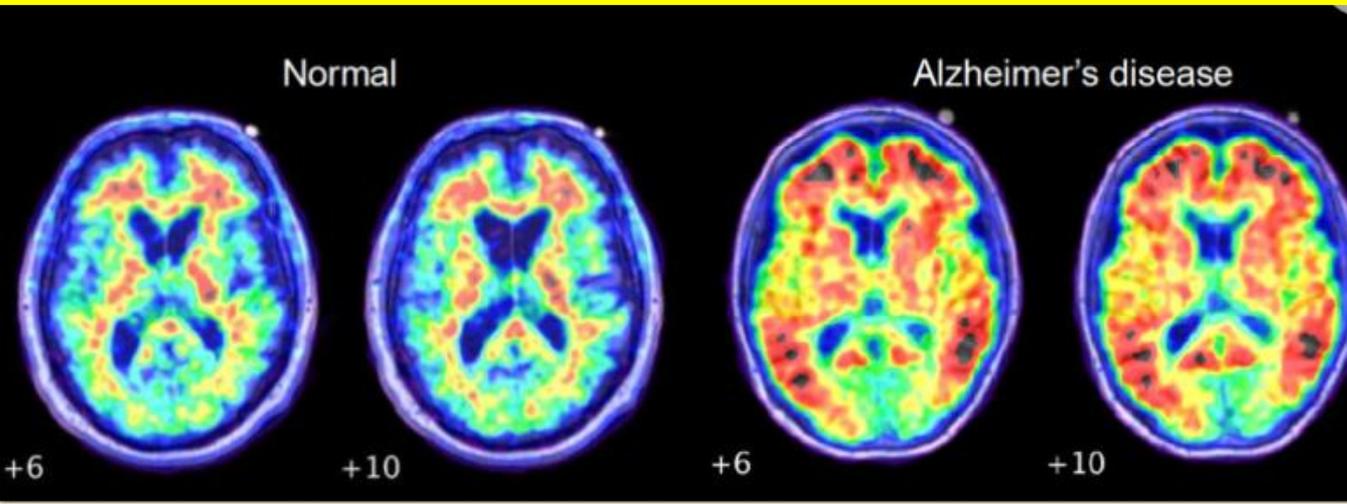
Charlotte E. Teunissen, Ph.D.
VU University Medical Center

The Role of Amyloid PET in Imaging Neurodegenerative Disorders: A Review

Chapleau M et al.

J Nucl Med. 2022 Jun;63(Suppl 1):13S-19S

A β PET. 1



Accumulo (> 50% – 60%) o perdita di contrasto della GM in ≥ 1 di 4 regioni corticali + 1 regione sottocorticale:

- frontale
- parietale inferolaterale
- precuneo/cingolo posteriore
- temporale laterale
- striato

18F-florbetaben
18F-florbetapir
18F-flutemetamol
11C-PiB
Risultati sovrapponibili

I traccianti si legano maggiormente alla A β fibrillare insolubile
Placche neuritiche > diffuse
Non si legano agli oligomeri

Amyloid- β PET in Alzheimer's disease: A systematic review and Bayesian meta-analysis

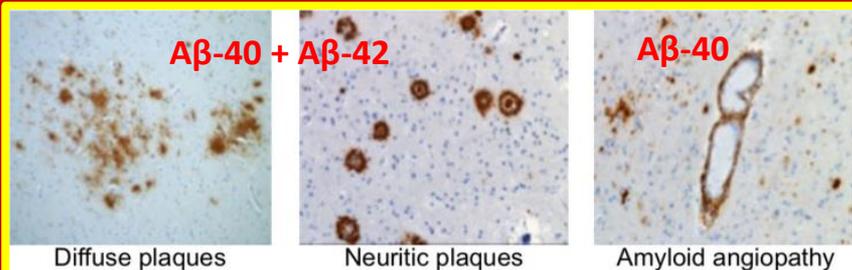
Ruan D, Sun L.

Brain Behav. 2023 Jan;13(1):e2850.

48 studi (6 autoptici)
N. 5.967 pazienti

sensibilità 0.90
specificità 0.80

Possibili negativi con grave atrofia corticale



I traccianti non distinguono i 3 tipi di depositi

Spatial-Temporal Patterns of β -Amyloid Accumulation

Collij LE et al.

Neurology. 2022 Apr 26;98(17):e1692-e1703

A β PET. 2

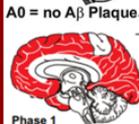
Fasi Thal (estensione)

0. Nessun accumulo



Non AD 100%

1. Isocorteccia frontale parietale, occipitale, temporale, eccetto precuneo



Malattia preclinica

2. Sede Limbica Allocorteccia entorinale, insula, amigdala, cingolato



A rischio di AD in futuro

3. Gangli della base, proencefalo basale, precuneo, talamo, ipotalamo, allocorteccia CA1



4. Mesencefalo e proencefalo basale, collicoli, nucleo rosso, allocorteccia CA4



AD sintomatica (MCI e Demenza) tipica ed atipica; pura o mista, da definire con altri parametri

5. Ponte, midollo allungato, cervelletto, locus coeruleus, nn. raphe

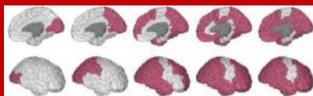
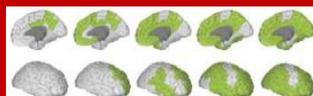
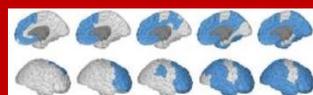


3.010 partecipanti
N. 1.890 [62,8%] cognitivamente normali
età 68,72 \pm SD 9,1 anni
42,1% APOE ϵ 4
51,8% donne

Ottima corrispondenza tra pattern PET e fasi Thal di estensione topografica di A β

Inoltre, PET A β ha dimostrato che nella fase 1 Thal l'accumulo di A β non ha un univoco pattern di estensione spazio-temporale

3 sottotipi in base alle prime regioni che mostrano anomalie



	%	APOE ϵ 4 %	Demenza %	Età media	A β CSF	P-Tau CSF
Frontale	52,5%	61,8%	19,7%	72,1	+++	+++
Parietale	25,3%	57,1%	19,1%	69,3	+	+
Occipitale	22,2%	49,4%	31,0%	72,1	+	+

Studio di prognosi in corso

Association of β -Amyloid Level, Clinical Progression, and Longitudinal Cognitive Change in Normal Older Individuals

van der Kall LM et al.

Neurology. 2021 Feb 2;96(5):e662-e670

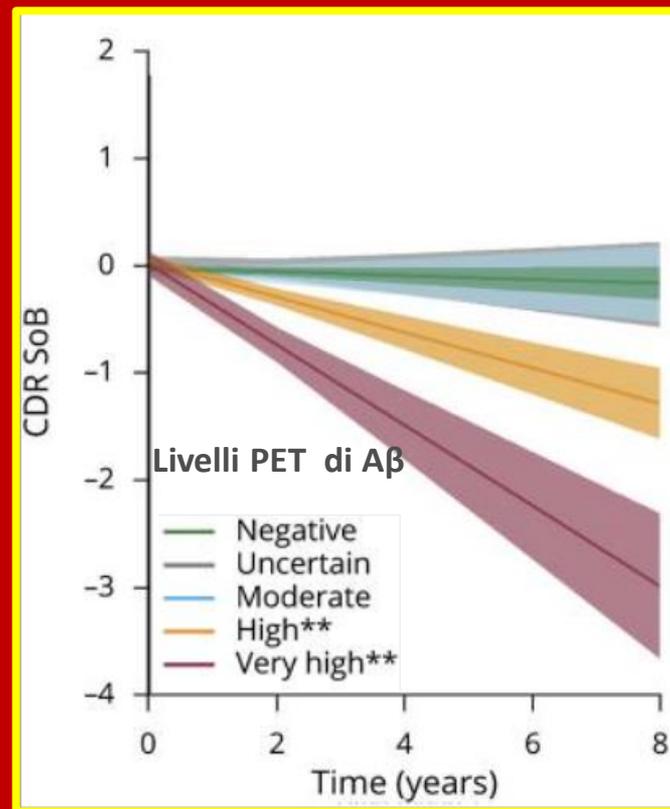
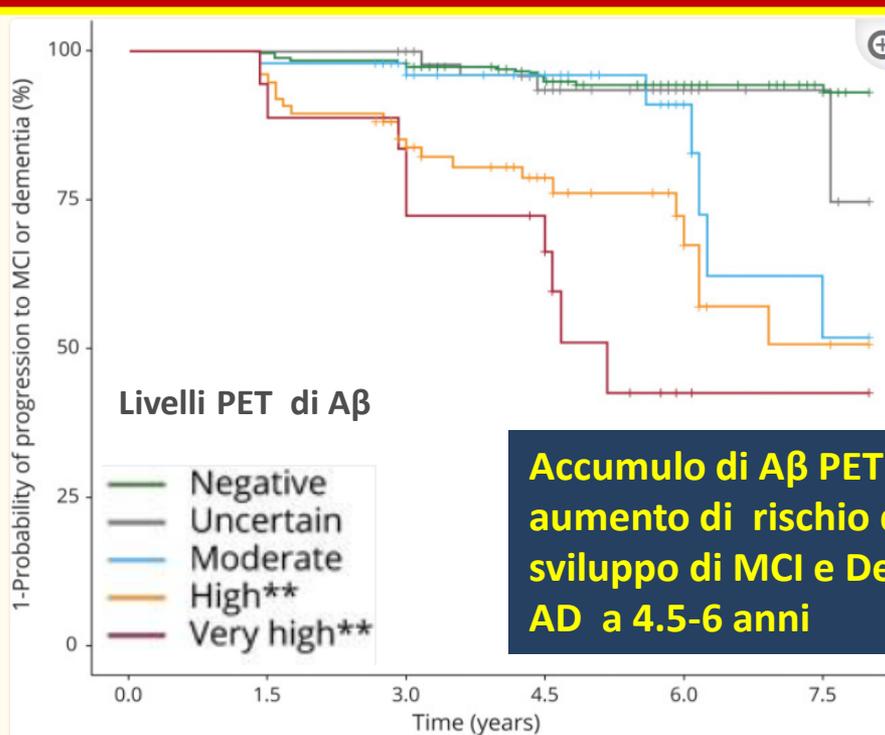
Soggetti cognitivamente normali con PET A β +

n = 534
età = 72 \pm 6 anni
27% PET A β positivo
follow-up 5,3 \pm 1,7 anni

Livelli PET di A β

- 63% negativi
- 10% incerti
- 10% moderati
- 14% alti
- 3% molto alti

A β PET. 3



Atypical Alzheimer Disease Variants

Aβ PET. 4

Continuum (Minneap Minn). 2022 June 01; 28(3): 676–701

1 Variante con esordio clinicamente tipico

In prevalenza ad esordio precoce

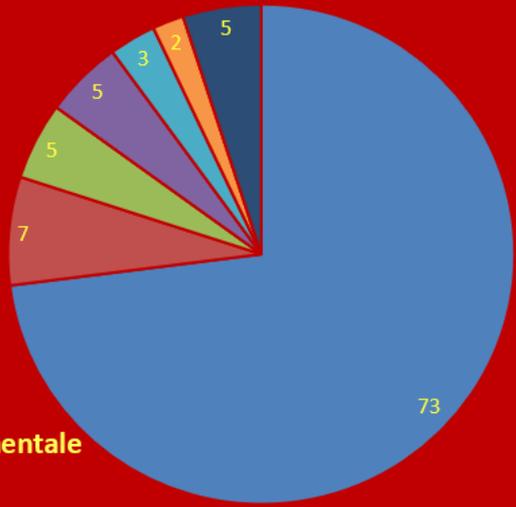
4 varianti con esordio clinicamente atipico

• **VARIANTE AMNESTICA AD ESORDIO PRECOCE** (< 15% delle forme ad esordio amnestico complessive)

- **VARIANTE VISUOSPAZIALE: ATROFIA CORTICALE POSTERIORE**
- **VARIANTE LINGUISTICA CON AFASIA PROGRESSIVA PRIMARIA** (85% di PPA variante Logopenica; 7% di variante Semantica; 5% di Variante agrammatica non fluente)
- **VARIANTE FRONTALE DISESECUTIVA COMPORTAMENTALE**
- **VARIANTE MOTORIA CON SINDROME CORTICOBASALE** (nel 20% dovute ad AD)

Forme cliniche di AD

- Amnestica Tipica
- PPA Logopenica
- PPA Semantica
- PPA Non Fluente Agrammatica
- Sindrome Corticobasale
- Frontale Disesecutiva Comportamentale
- Atrofia Corticale Posteriore



The Role of Amyloid PET in Imaging Neurodegenerative Disorders: A Review

A β PET. 5

Chapleau M et al.

J Nucl Med. 2022 Jun;63(Suppl 1):13S-19S

Studi di utilità clinica. Esempi

Studio IDEAS: (USA; 18.000 pazienti con diagnosi MCI o Demenza)

- Cambiamenti di elementi chiave della gestione del paziente 90 giorni dopo PET A β :
 - nel 60,2% dei pazienti con MCI
 - nel 63,5% dei pazienti con Demenza
- Cambiamento più comune: introduzione di AChR-I o memantina
 - nel 43,6% dei pazienti con MCI
 - nel 44,9% dei pazienti con Demenza
- diagnosi eziologica cambiata: 35% dei pazienti
 - da AD a non-AD: 25%
 - da non-AD ad AD: 10%

Rabinovici GD et al. Association of amyloid positron emission tomography with subsequent change in clinical management among Medicare beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia. JAMA. 2019;321:1286–1294

Studio ENABLE (Germania; 1.126 pazienti con Demenza Lieve o Moderata assegnati random ad A β PET vs. non-A β PET)

- Gestione clinica, stato cognitivo e ADL a 18 mesi
- Cambiamenti di diagnosi. Terapie. Percorsi sanitari

Studio in corso

Teipel SJ et al. Patient-related benefits of amyloid PET imaging in dementia: Rationale and design of the German randomized coverage with evidence development study ENABLE. Alzheimers Dement (N Y). 2023 Aug 8;9(3):e12383.

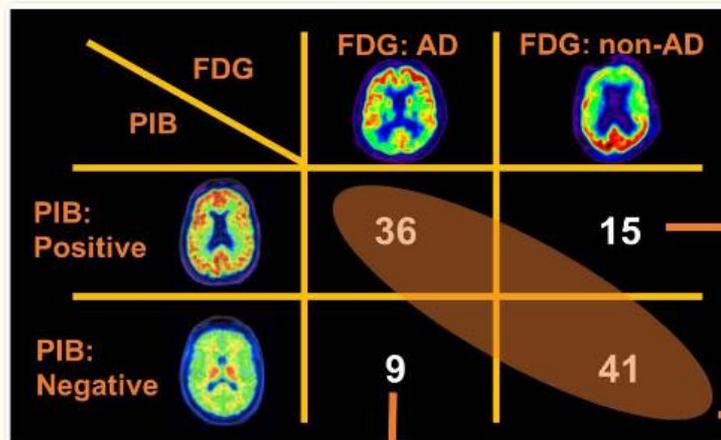
Diagnostic Accuracy of Amyloid versus FDG PET in Autopsy-Confirmed Dementia

Ann Neurol. 2021 Feb;89(2):389-401

Lesman-Segev OH et al.

A β PET. 6

101 partecipanti con A β e 18-F-FDG PET < 4 anni dall'autopsia. Verifica della diagnosi in vita



Non-Congruent: PIB positive & FDG non-AD pattern:

- 8 cases had mixed pathology of AD and non AD diagnosis
- The other 7 cases had a non-AD diagnosis (\pm low ADNC in 4 cases)

Nessun A β PET + ha mostrato neuropatologia Non-AD

All'autopsia:

32 AD

56 non-AD

13 forme miste AD/FTLD

Non-Congruent: PIB negative & FDG AD pattern:

- 1 had mixed pathology of AD and non AD etiologies
- 8 cases had a nonAD Dx

Congruent cases:

Sensitivity, PPV, and accuracy – 97% [CI:91/92-100]
Specificity and NPV – 98% [CI: 93-100]
Positive likelihood ratio – 40.8 [CI: 6-283]
Negative likelihood ratio – 0.03 [CI: 0.004-0.2]

- La A β PET ha mostrato maggiore sensibilità di 18-F-FDG PET per la previsione in vita della neuropatologia AD autoptica.
- Quando A β PET e 18-F-FDG PET sono incongruenti, vanno cercate patologie miste.

CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis

Olsson B et al.

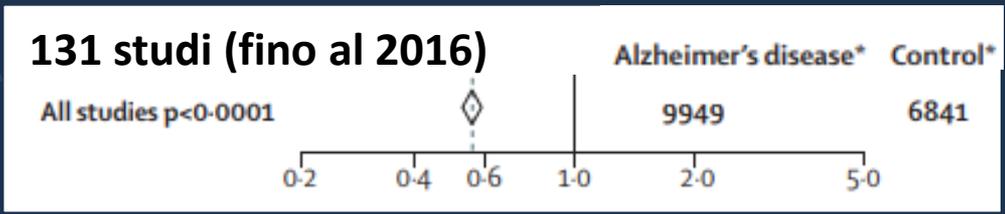
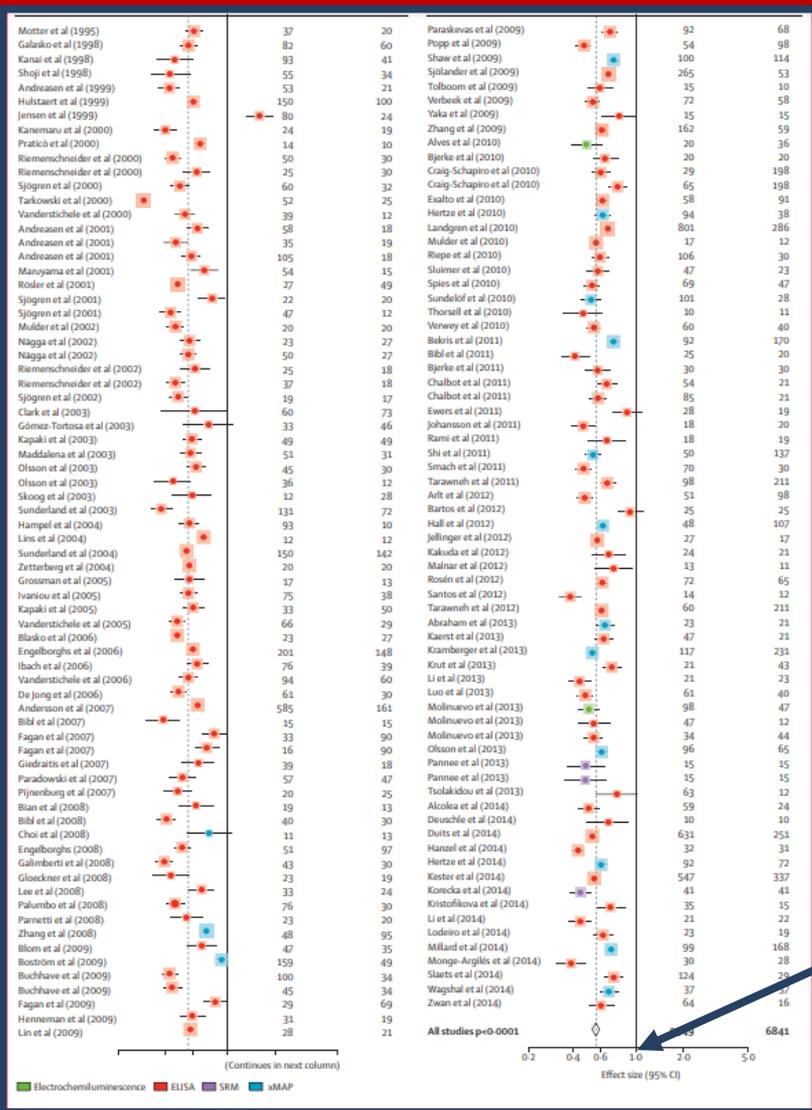
Lancet Neurol. 2016;15:673–684

CSF A β -42. 1

Concentrazioni di CSF A β -42 ridotte nella Demenza di Alzheimer

Rapporto in Demenza di Alzheimer vs. Controlli
= 0.56

Rapporto in MCI dovuto a Malattia di Alzheimer vs. MCI stabile
= 0.67



CSF A β -42. 2

I bassi livelli di A β -42 nel CSF riflettono i processi neuropatologici implicati in patologie con accumulo di Amiloide sotto forma di Placche neuritiche e Angiopatia Cerebrale Amiloidea.

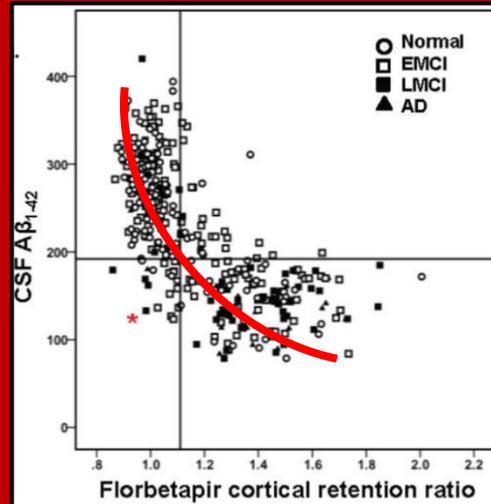
Relazione inversa tra livelli PET di depositi di Amiloide e livelli di A β -42 nel CSF.

Non concordanza nel 10-20%

PET- con CSF+
>>
PET+ con CSF-

La discordanza è maggiore in pazienti con malattia iniziale

La riduzione di CSF A β -42 precede nel tempo, anche 10-20 anni, la formazione di placche neuritiche visibili alla PET e la neurodegenerazione



Strozyk D et al. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):652-6.

155 autopsie e CSF ventricolare post mortem. Correlazione tra CSF A β -42 bassa e carico lesionale

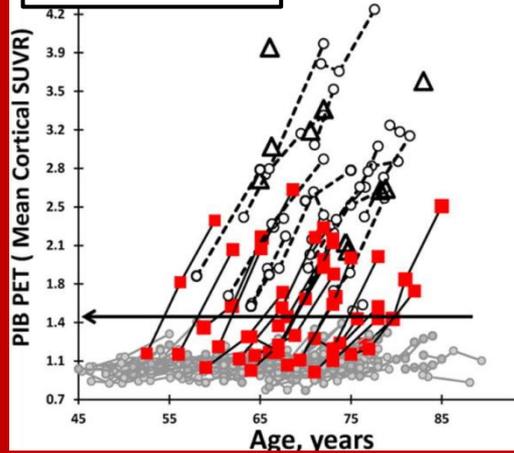
Landau SM et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparing positron emission tomography imaging and cerebrospinal fluid measurements of β -amyloid. *Ann Neurol*. 2013 Dec;74(6):826-36

de Wilde A et al. Discordant amyloid- β PET and CSF biomarkers and its clinical consequences. *Alzheimers Res Ther*. 2019 Sep 12;11(1):78.

Palmqvist S et al. Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- β accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain*. 2016 Apr;139(Pt 4):1226-36

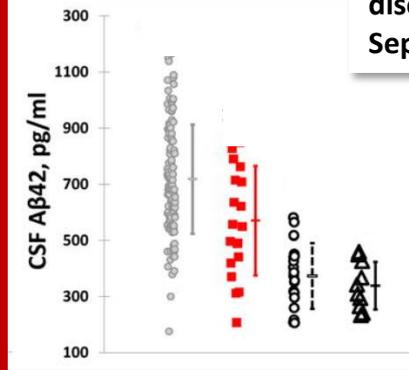
CSF. A β -42. 3

164 Soggetti
Normali CDR=0
10 AD CDR 1-2



- n. 123 A β PET- al basale ed al follow-up (Non Convertitori)
- n. 20 A β PET- al basale e A β PET+ al follow-up (Convertitori)
- n. 21 A β PET+ al basale ed al follow-up
- △ n.10 AD CDR1-2

Vlassenko AG et al. Imaging and cerebrospinal fluid biomarkers in early preclinical alzheimer disease. Ann Neurol. 2016 Sep;80(3):379-87



- In Fase Preclinica i soggetti con CSF A β -42 bassa sono Convertitori in A β PET+

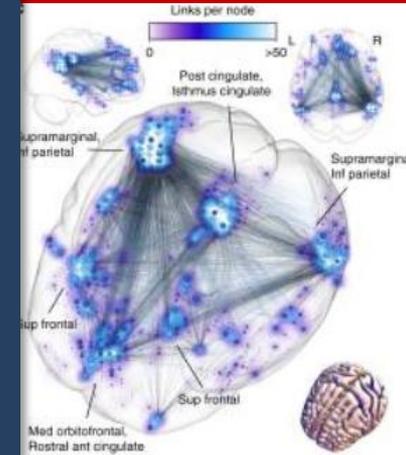
I due Biomarcatori rappresentano differenti pool biochimici della stessa proteinopatia

2 coorti indipendenti di 473 e 406 Soggetti Normali CDR=0
PET A β longitudinali

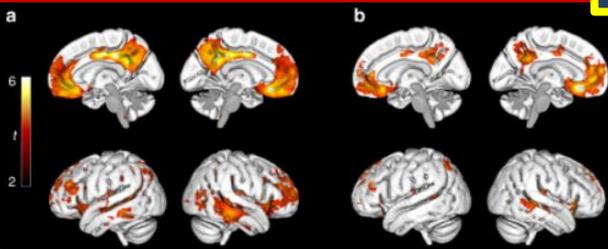
CSF-/PET- → CSF-/PET-
CSF-/PET- → CSF+/PET- → CSF+/PET+
CSF+/PET+ → CSF+/PET+

In Fase Preclinica la riduzione di CSF A β -42 (solubile) precede la formazione delle placche neuritiche A β PET+ (insolubili).

Il deposito iniziale di A β si localizza maggiormente nei nodi della Default Mode Network e della Fronto-parietale Network a più alta connettività (alta richiesta metabolica). La connettività si riduce.



- Cingolato posteriore
- Precuneo
- Corteccia mediale Orbitofrontale



CSF-/PET- → CSF+/PET- → CSF+/PET+

Prime regioni corticali di accumulo di A β

Palmqvist S et al. Earliest accumulation of β -amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity. Nat Commun. 2017 Oct 31;8(1):1214.

CSF A β -42. 4

L'isoforma di A β pi \dot{u} abbondante nel CSF \dot{e} la A β -40, meno incline all'aggregazione.

La A β -40, almeno in teoria, riflette in maniera diretta il contenuto totale di A β nel cervello.

Il rapporto A β -42/40 corregge i valori di A β -42 in funzione della variabilit \grave{a} individuale di base, con alta o bassa produzione di Amiloide.

Il rapporto A β -42/40 CSF aumenta la concordanza tra l'evidenza PET di placche neuritiche corticali e positivit \grave{a} CSF per patologia A β con riduzione del numero di falsi positivi e falsi negativi generati da CSF A β -42.

Mattsson N et al. Independent information from cerebrospinal fluid amyloid-beta and florbetapir imaging in Alzheimer's disease. *Brain*. 2015;138(3):772-783

419 MCI / 68 SCD

Janelidze S et al. CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016; 3(3):154-165.

215 MCI

Leuzy A, Chiotis K, Hasselbalch SG, et al. Pittsburgh compound B imaging and cerebrospinal fluid amyloid- β in a multicentre European memory clinic study. *Brain*. 2016;139(9):2540-2553

243 normali / MCI

Lewczuk P et al. Cerebrospinal fluid A β 42/40 corresponds better than A β 42 to amyloid PET in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;55(2):813-822

199 normali

Janelidze S et al. Concordance between different amyloid immunoassays and visual amyloid positron emission tomographic assessment. *JAMA Neurol*. 2017;74(12):1492-1501

262 MCI / SCD

Clinical application of CSF biomarkers for Alzheimer's disease: From rationale to ratios

Alzheimers Dement (Amst). 2022 Apr 27;14(1):e12314

Bouwman FH et al.

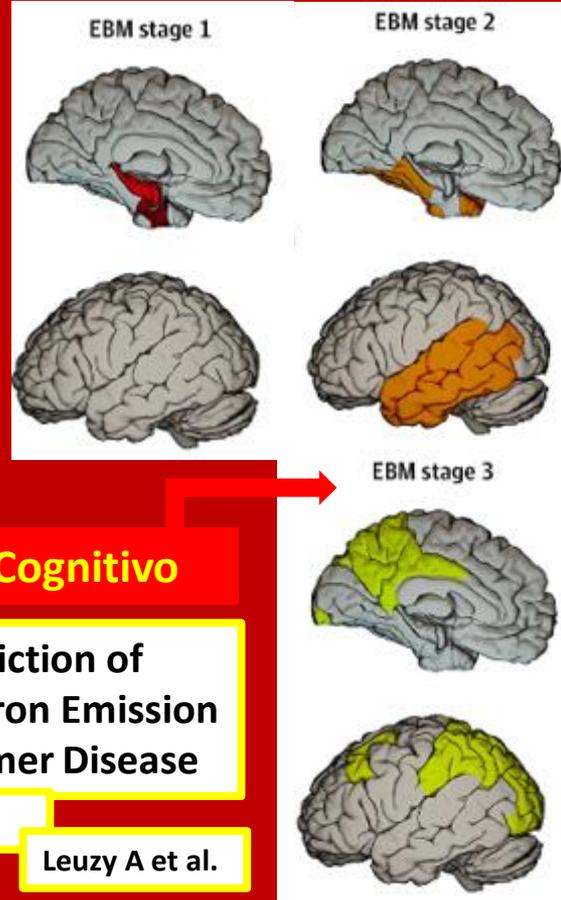
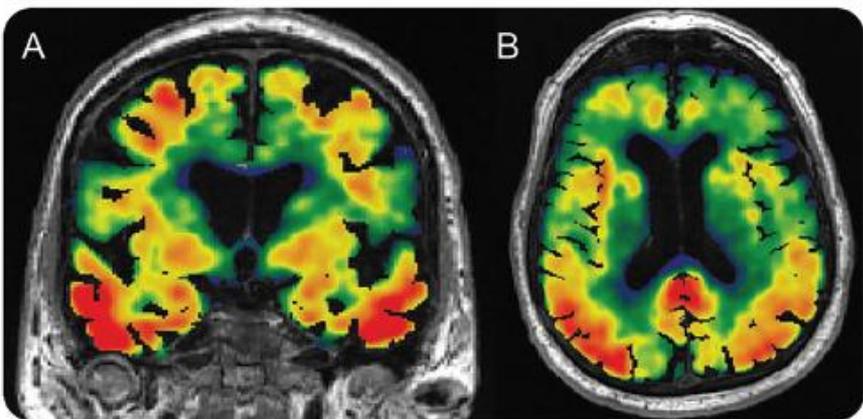
A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers

Jack CR, Jr et al.

Neurology® 2016, 87, 539–547

Tau PET. 1

Tau PET
AV1451 AD
forma tipica



Inizio del Deficit Cognitivo

Biomarker-Based Prediction of Longitudinal Tau Positron Emission Tomography in Alzheimer Disease

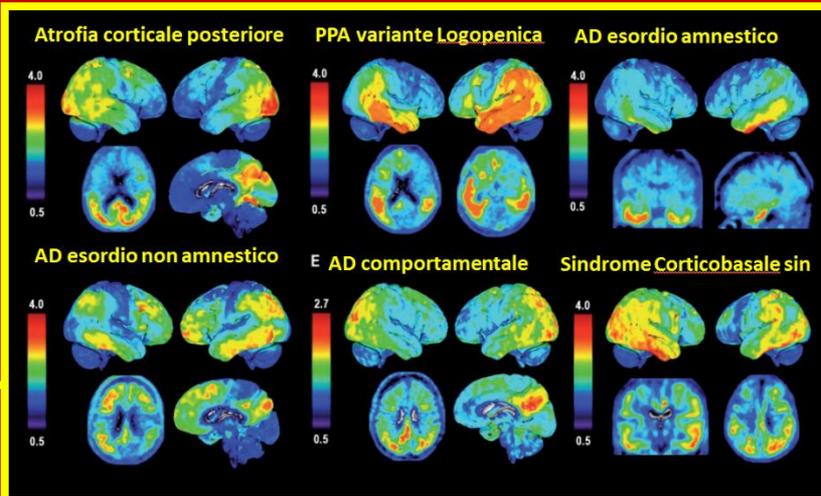
JAMA Neurol. 2022 Feb 1;79(2):149-158

Leuzy A et al.

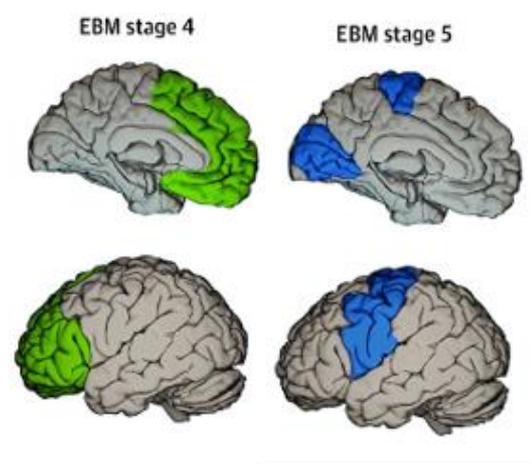
Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease

Brain 2016; 139; 1551–1567

Ossenkoppele R et al.



AD forme atipiche
Correlazione tra Tau
PET e sintomi focali

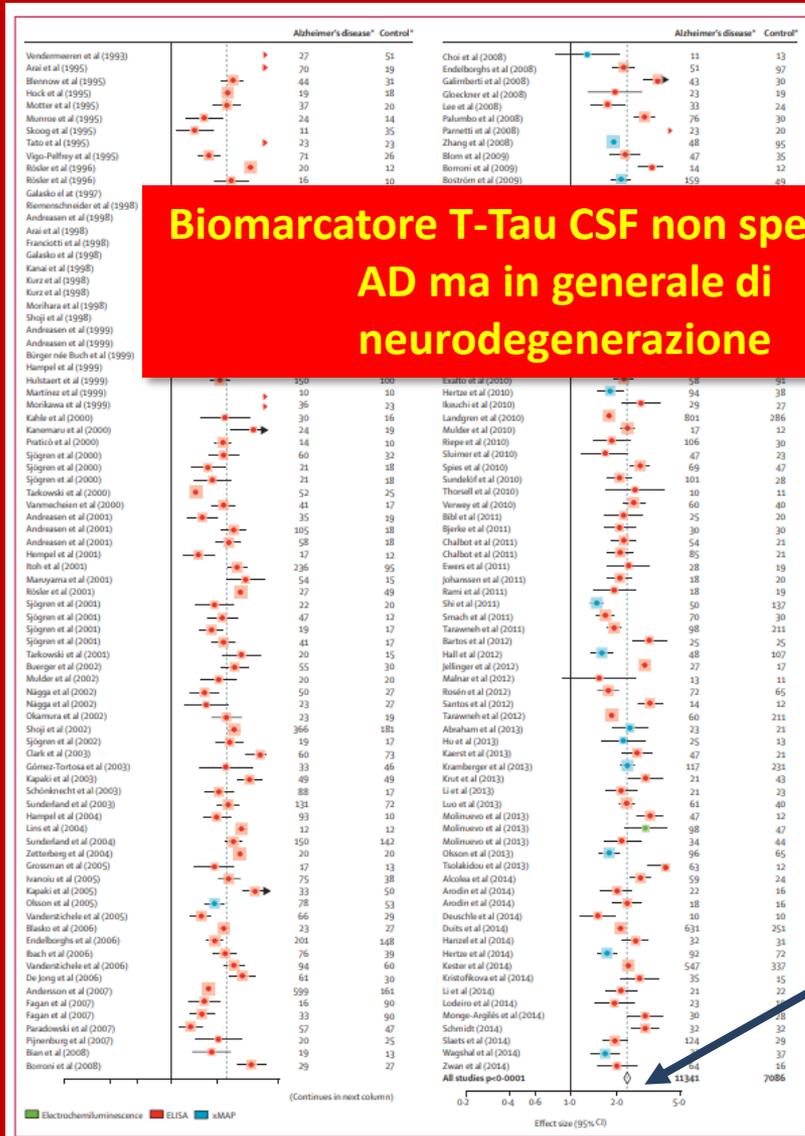


CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis

CSF Tau totale. 1

Lancet Neurol. 2016;15:673-684

Olsson B et al.



Biomarcatore T-Tau CSF non specifico di AD ma in generale di neurodegenerazione

Concentrazioni di CSF Tau Totale aumentate nella Demenza di Alzheimer

Rapporto in Demenza di Alzheimer vs. Controlli = 2.54

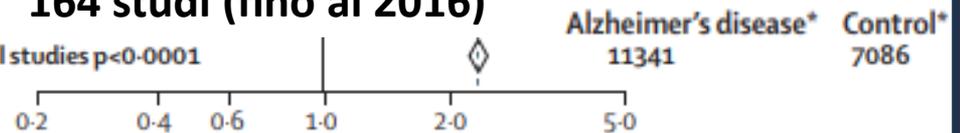
Rapporto in MCI dovuto a Malattia di Alzheimer vs. MCI stabile = 1.76

Aumento in:

- ictus ischemico
- trauma cerebrale
- attività pugilistica
- CJD (> 10 volte)
- CBD
- SM RR

164 studi (fino al 2016)

All studies p<0.0001

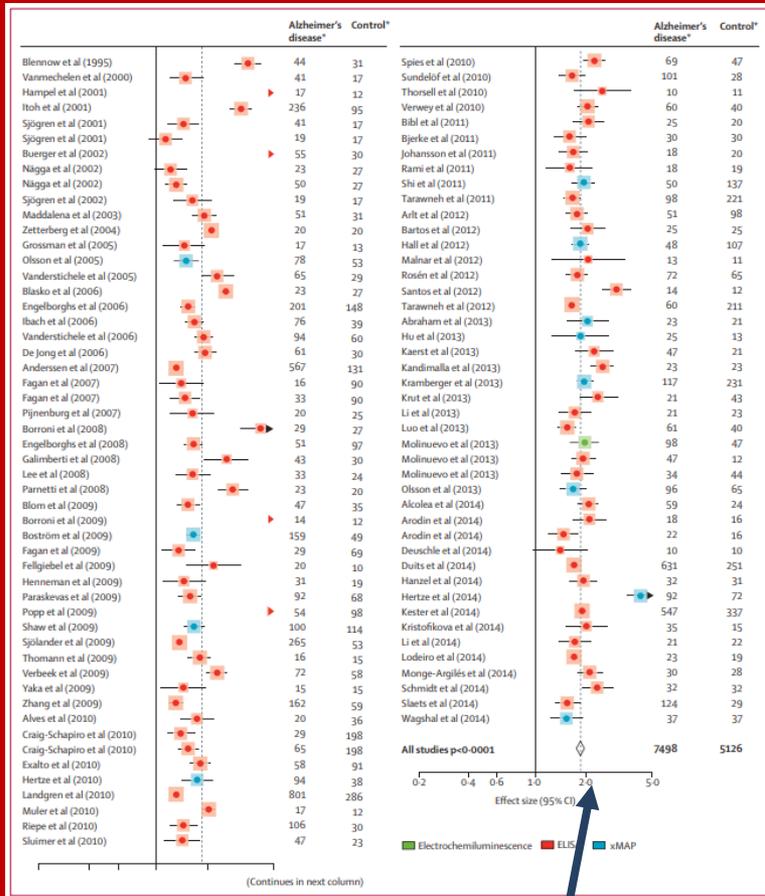


CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis

Olsson B et al.

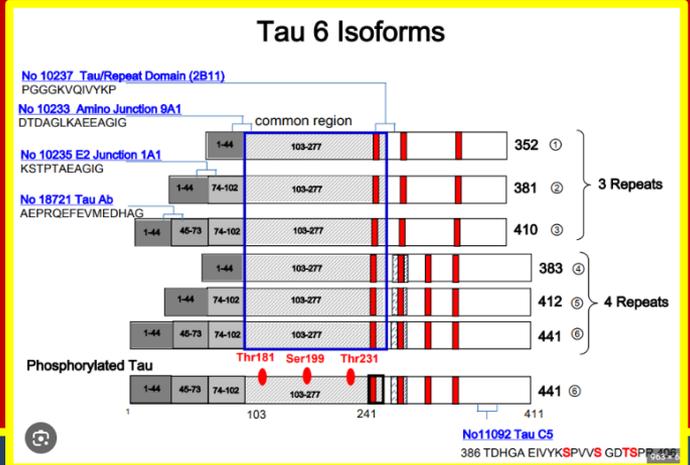
Lancet Neurol. 2016;15:673-684

CSF p-Tau. 1



Specie di p-Tau con maggior numero di dati CSF in AD:

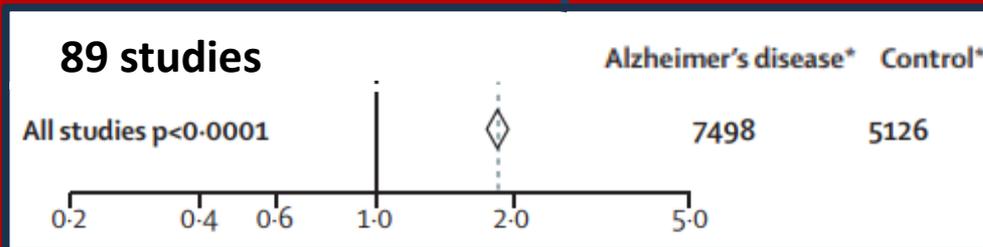
- p-Tau Treonina 181
- p-Tau Serina 199
- p-Tau Serina 202
- p-Tau Treonina 205
- p-Tau Treonina 217
- p-Tau Treonina 231
- p-Tau Serina 396



Concentrazioni di CSF p-Tau aumentate nella Demenza di Alzheimer

Rapporto in Demenza di Alzheimer vs. Controlli = 1.88

Rapporto in MCI dovuto a Malattia di Alzheimer vs. MCI stabile = 1.72



CSF p-Tau. 2

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

Buerger K et al.

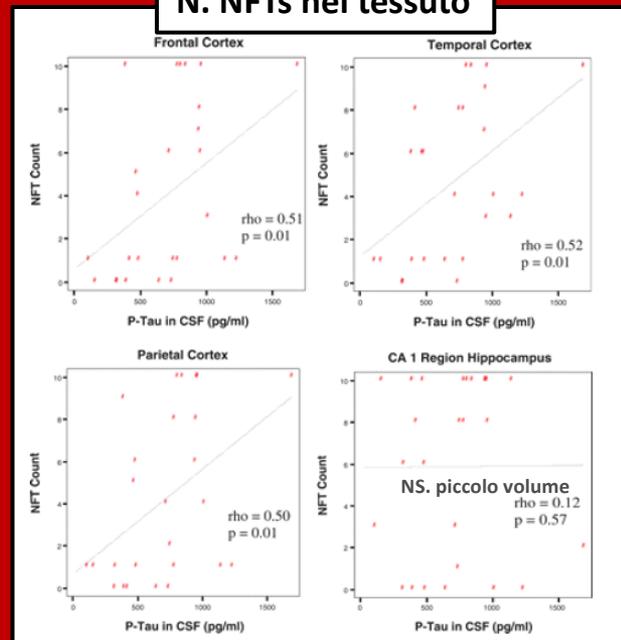
Brain. 2006 Nov;129(Pt 11):3035-41

Le concentrazioni di p-Tau 231P nel CSF *correlano con il numero dei NFTs e con la concentrazione di p-Tau nella corteccia frontale, temporale, parietale ma non nella regione CA1 dell'ippocampo.*

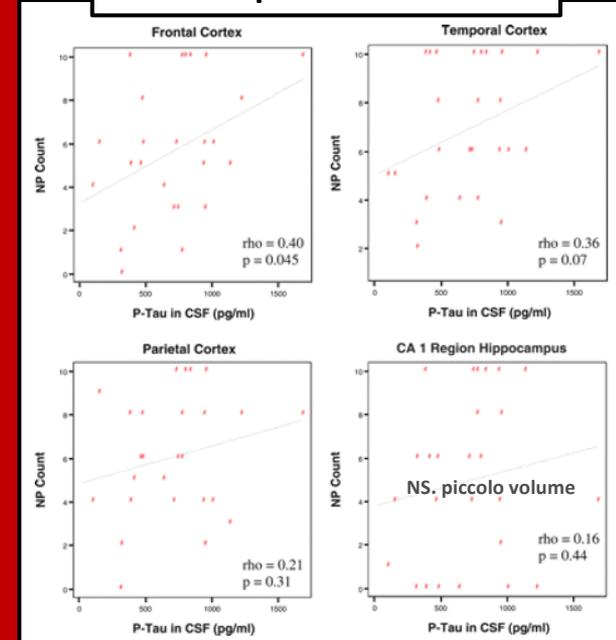
Le concentrazioni di P-Tau 231P nel CSF possono fungere da biomarcatore surrogato in vivo della patologia neurofibrillare nella malattia di Alzheimer.

	Età	p-Tau231P CSF	Stadio Braak
N. 26 AD	85.4 ± 7.3	706.8 ± 357.8	4.7 ± 1.3

N. NFTs nel tessuto



Carico di p-Tau nel tessuto



CSF p-Tau. 3

p-Tau 181 p-Tau 217

A β deposition is associated with increases in soluble and phosphorylated tau that precede a positive Tau PET in Alzheimer's disease

- L'incremento di p-Tau 181 e p-Tau 217 inizia a ridosso dell'accumulo corticale A β PET
- L'incremento procede per almeno 6 anni prima dell'accumulo corticale Tau PET

Mattsson-Carlgren N et al. Sci Adv. 2020;6:eaaz2387

Cerebrospinal fluid p-tau231 as an early indicator of emerging pathology in Alzheimer's disease

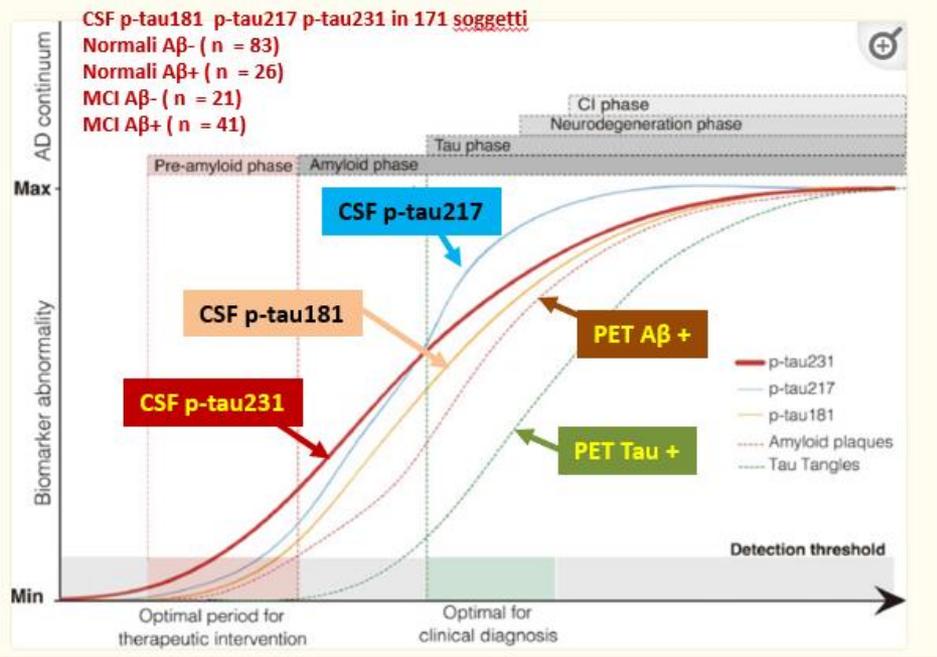
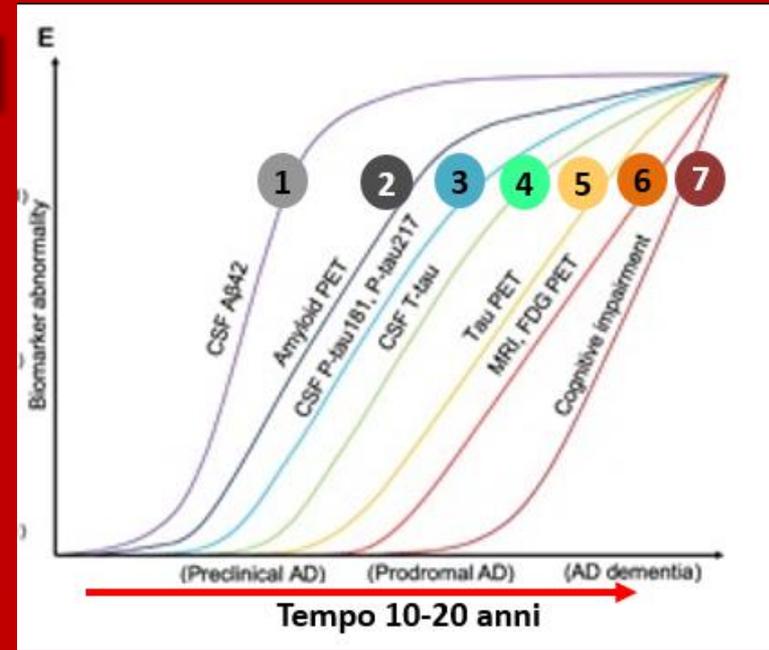
Ashton NJ et al.

EBioMedicine. 2022 Feb;76:103836

CSF p-Tau 231 ha raggiunto i livelli anormali prima di CSF p-Tau 181 e di CSF p-Tau 217

Alti livelli CSF sono raggiunti all'inizio della deposizione di A β e molto prima del suo completamento

La fosforilazione di Tau in Treonina 231 è uno dei primi eventi della cascata di fosforilazione che influisce sull'assemblaggio della tubulina



Antibody-free measurement of cerebrospinal fluid tau phosphorylation across the Alzheimer's disease continuum

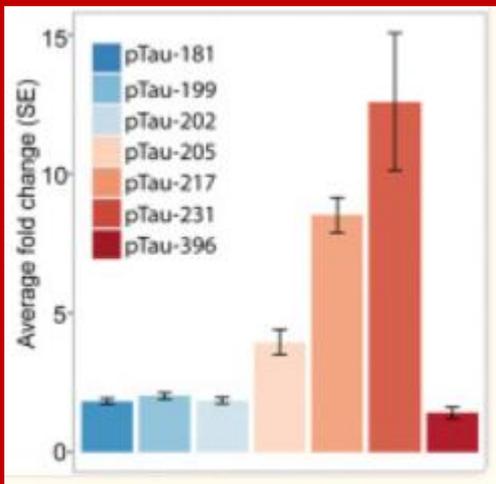
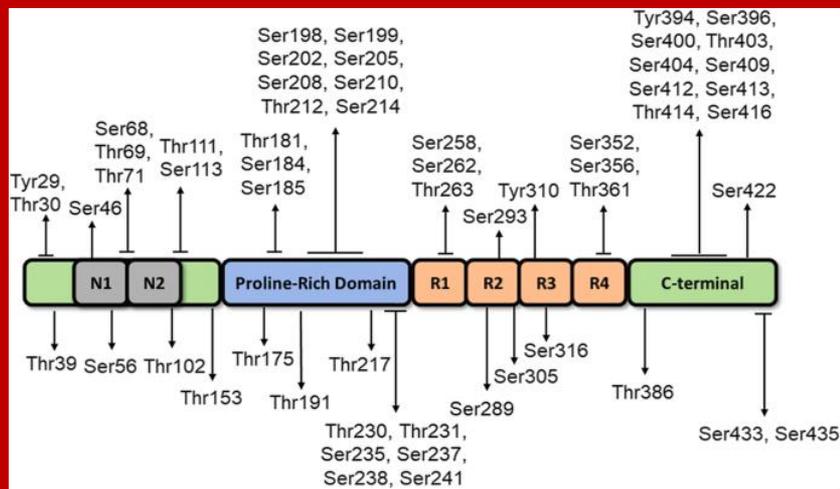
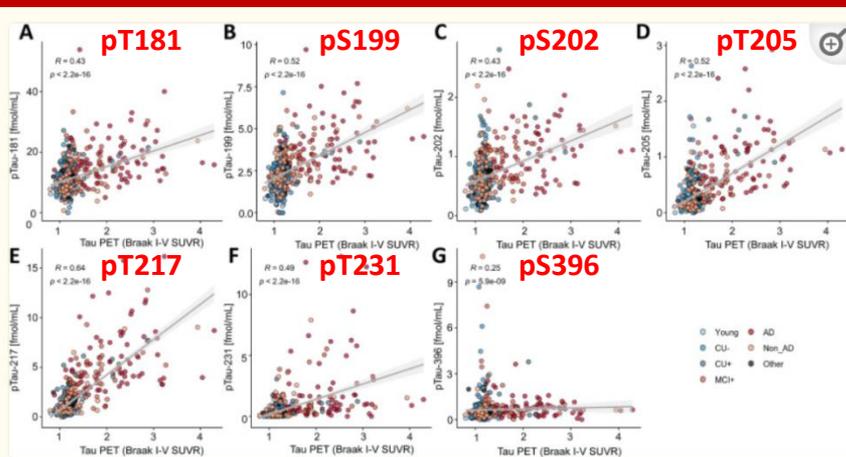
CSF p-Tau. 4

p-Tau 231

Mol Neurodegener. 2022 Dec 12;17(1):81

Gobom J et al.

Specie di p-Tau CSF con epitopi fosforilati differenti: Tutte correlano con PET Tau (Braak 1-V)



In AD l'aumento di pT181 è circa 2 volte rispetto ai normali mentre l'aumento di pT231 è di circa 12 volte

Coorte BioFINDER-2. N. 563

< 65 anni Cognitivamente normali Aβ-negativi

CU- = Cognitivamente normali Aβ-negativi

CU+ = Cognitivamente normali Aβ-positivi

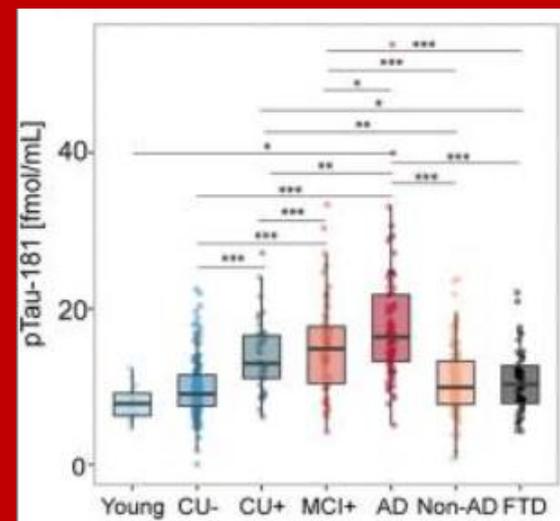
MCI+ = MCI Aβ-positivi

AD = Demenza AD

Non-AD = Demenza o MCI Aβ-negativi

FTD = Demenza Frontotemporale

Progressivo incremento di pT181
CU- → CU+ → MCI+ → AD



Predicting clinical decline and conversion to Alzheimer's disease or dementia using novel Elecsys A β (1-42), pTau and tTau CSF immunoassays

Blennow K et al.

CSF p-Tau. 5

rapporto p-Tau 231/ A β -42 CSF

Sci Rep. 2019 Dec 13;9(1):19024

2 coorti = Totale n. 1.050
Età media 72 \pm 7 aa

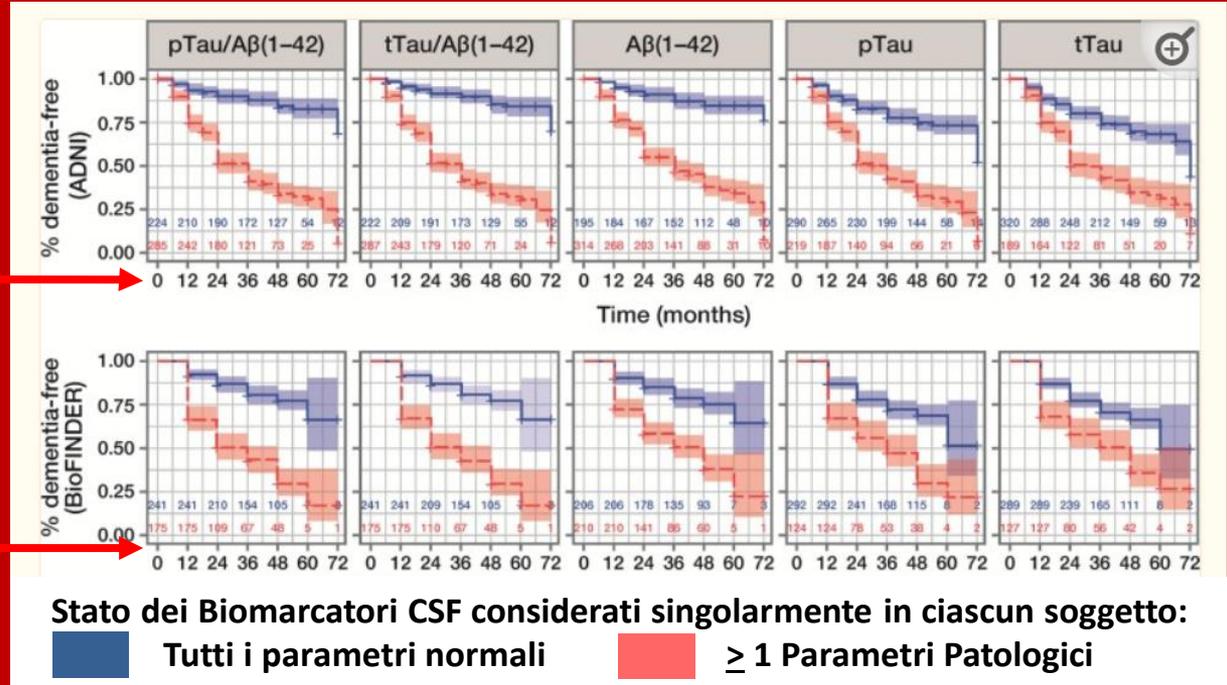
Coorte 1
 n. 619 MCI
 n. 277 MCI fase iniziale
 n. 342 MCI fase avanzata

Coorte 2
 n. 431 Sintomi cognitivi lievi
 n. 233 MCI
 n. 91 SCD
 n. 7 MCI/SCD

Follow-up 6 anni

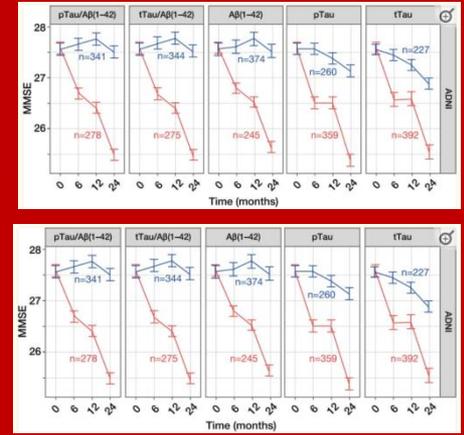
Con almeno 1 dei 5 Biomarcatori CSF patologico aumenta il rischio di sviluppo di progressione

75% dei casi a 6 anni



MMSE a 24 mesi:
■ \rightarrow - 0.04/-1.2
■ \rightarrow - 1.9/-2.31

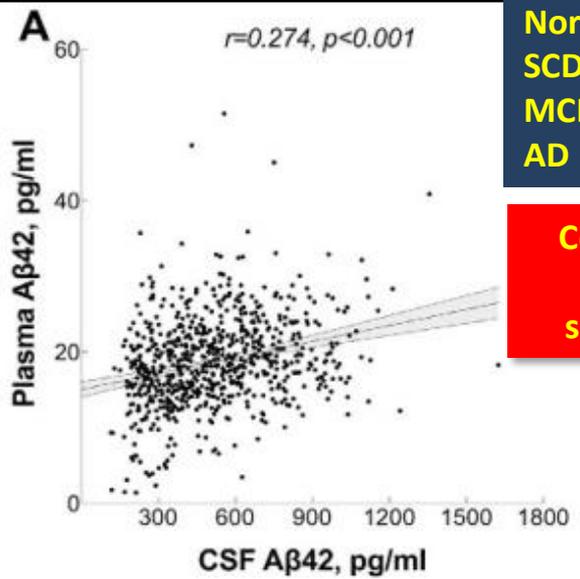
Il rapporto p-Tau/ A β -42 CSF rispetto a p-Tau CSF discrimina maggiormente i soggetti MCI con maggiore rischio di iproggressione



Plasma β -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease

Sci Rep, 6 (2016), p. 26801

Janelidze S et al.



Normali n = 274
 SCD n = 174
 MCI n = 214
 AD n = 57

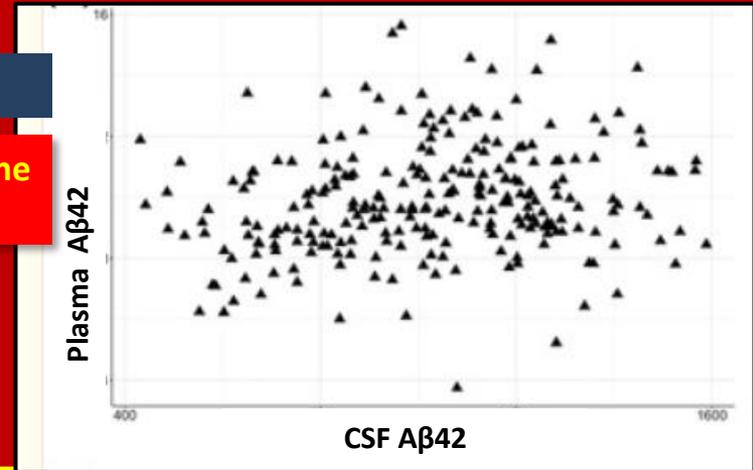
Correlazione bassa ma significativa

Plasma: Simoa immunoassay
 CSF: Innotech ELISA o Euroimmun immunoassay

Plasma A β 42. 1

SCD n = 248

Non correlazione in SCD



Plasma Amyloid as Prescreener for the Earliest Alzheimer Pathological Changes

Verberk IMW et al.

Ann Neurol. 2018 Nov; 84(5): 648–658

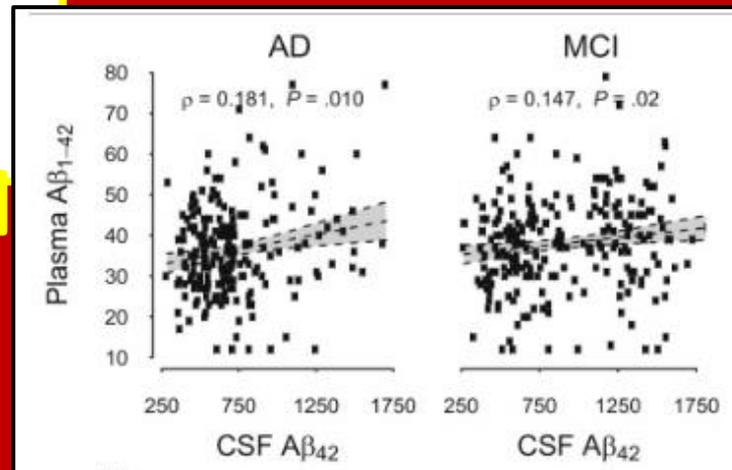
Dosaggio plasma: INNO-BIA
 Dosaggio CSF: Innotech ELISA

Plasma amyloid levels within the Alzheimer's process and correlations with central biomarkers

Alzheimers Dement. 2018 Jul;14(7):858-868

Hanon O et al.

Il metodo di dosaggio A β 42 plasma è critico



N. Totale = 1.040
 N. AD = 501
 N. MCI = 539
 N. aMCI = 417
 N. naMCI = 122

Correlazione in AD e MCI

Validation of Plasma Amyloid- β 42/40 for Detecting Alzheimer Disease Amyloid Plaques

Li Y et al.

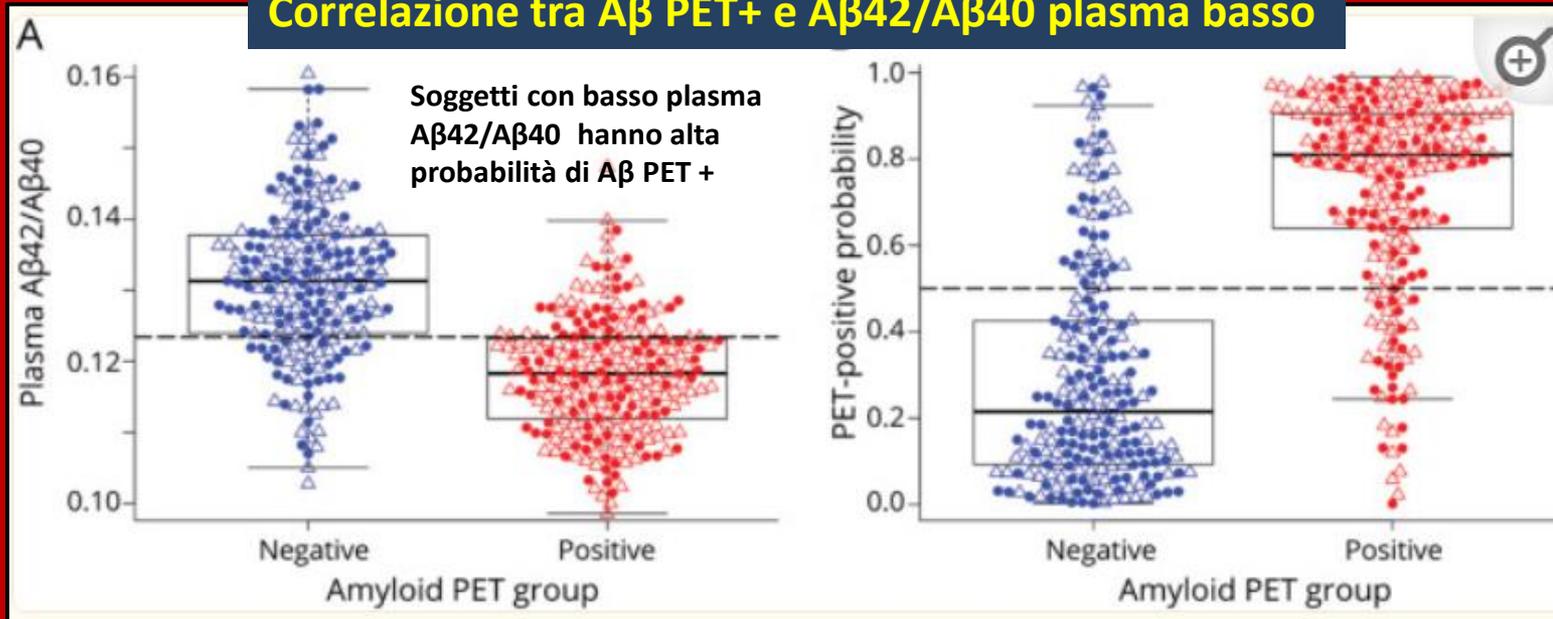
Neurology. 2022 Feb 15;98(7):e688-e699

n = 465 (Normali, SCD, MCI, AD con A β PET+ o CSF A β +))

Plasma A β 42. 2

Test di spettrometria di massa con immunoprecipitazione ad alta precisione (IPMS)

Correlazione tra A β PET+ e A β 42/A β 40 plasma basso



IPMS è un utile strumento di pre-screening per indicare l'esecuzione di A β PET solo nei soggetti plasma A β -

- A β 42/A β 40 plasma valutato con IPMS prevede con accuratezza (84%) lo stato PET di A β
- l'accuratezza di A β 42/A β 40 plasma valutato con IPMS è pari a quella di A β 42 CSF (85%)
- l'accuratezza è uguale in soggetti normali, SCD, MCI Demenza

Accuratezza IPMS plasma = 85%
Accuratezza di ELISA plasma = 68%
Accuratezza di Simoa plasma = 40-77%

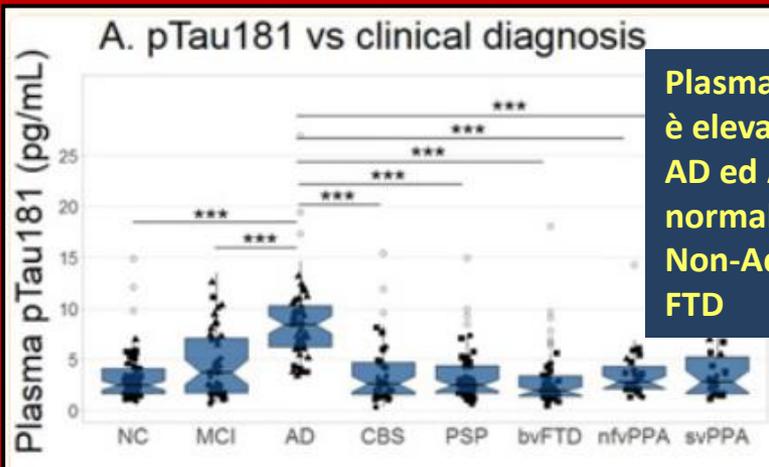
Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration

Thijssen EH et al.

Nat Med. 2020 Mar;26(3):387-397

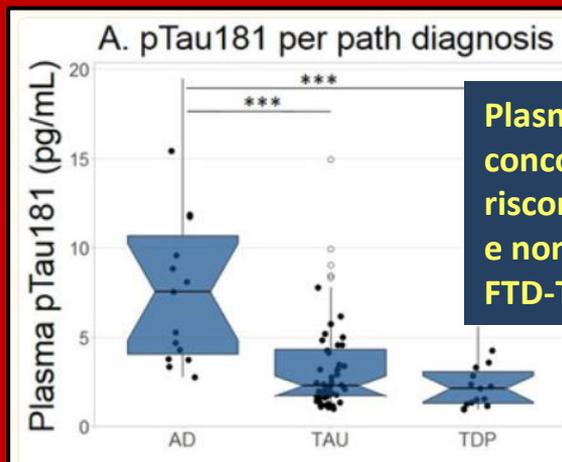
Plasma p-Tau. 1

Plasma p-Tau181 correla con NFT in autopsia e distingue AD da Tauopatie primarie

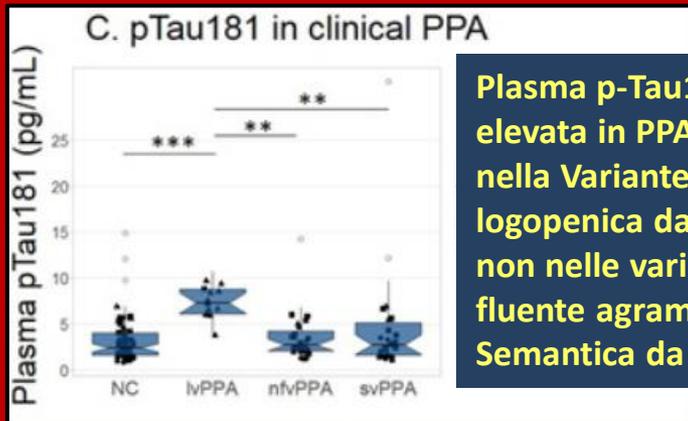


Plasma p-Tau181 è elevata in MCI-AD ed AD; normale in CBS Non-Ad, PSP, FTD

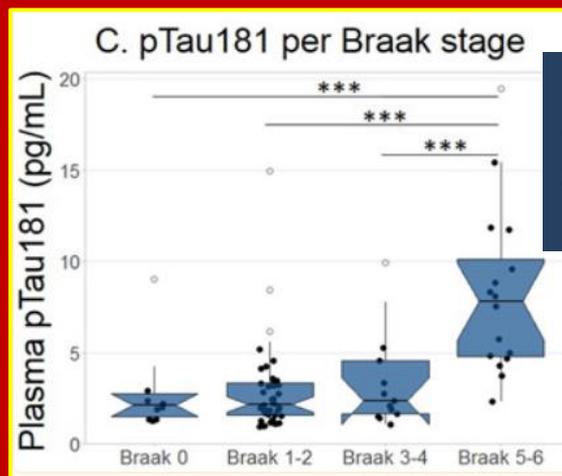
N. 362 soggetti



Plasma p-Tau181 è concordante con il riscontro autoptico di AD e non è elevata nelle FTD-Tau e FTD-TDP



Plasma p-Tau181 è elevata in PPA solo nella Variante logopenica da AD ma non nelle varianti Non-fluente agrammatica e Semantica da FTD



Plasma p-Tau181 correla con gli Stadi di Braak Tau in autopsia

Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia

Janelidze S et al.

Nat Med. 2020 Mar;26(3):379-386

Plasma p-Tau. 2

N. 589 soggetti
(cognitivamente normali, MCI AD, AD, Demenza Non-AD)

Elevati livelli di Plasma p-Tau181:

- **Correlano con i livelli di CSF p-Tau181**
- **Sono elevati in soggetti cognitivamente normali che evolveranno in MCI**
- **Sono elevati in soggetti MCI che evolveranno in AD**
- **Predicono lo sviluppo di positività Tau-PET alla pari dei livelli di CSF p-Tau 181**
- **Non sono elevati in altre Demenza Non-AD**

In contesti sanitari di base potrebbe essere sufficiente misurare l'aumento di P-tau181 plasmatico, potenzialmente in combinazione con un rapporto plasmatico ridotto A β 42/A β 40

Blood Biomarkers: Democratizing Alzheimer's Diagnostics

106 June 17, 2020

Henrik Zetterberg   • Kaj Blennow

 **Neuron**

Confronto tra metodi

Plasma p-Tau. 3

Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease

Janelidze S et al.

Brain. 2023 Apr 19;146(4):1592-1601

p-tau181, p-tau217 e p-tau231 in plasma e CSF

N. 135 MCI
(età media
72.4 aa)

N. 71 con CSF A β -42/40 basso

N. 64 con CSF A β -42/40 normale

4.9 anni

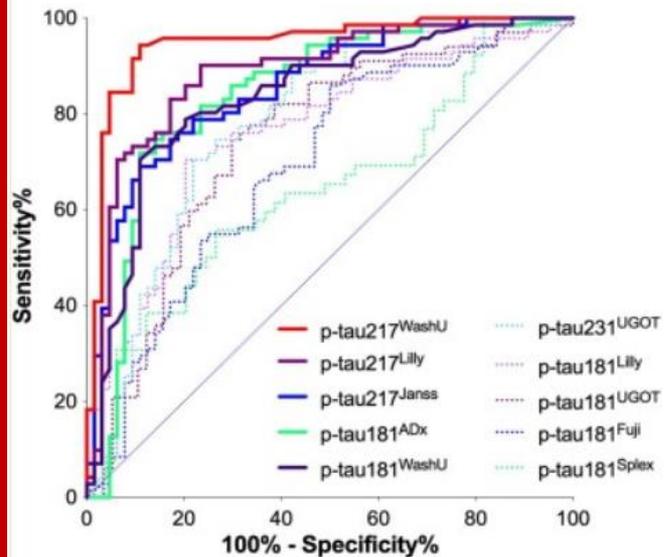
N. 45 progrediti ad AD

N. 26 non progrediti

10 differenti metodi di misura

- p-tau181 con 6 metodi
- p-tau217 con 3 metodi
- p-tau231 con 1 metodo

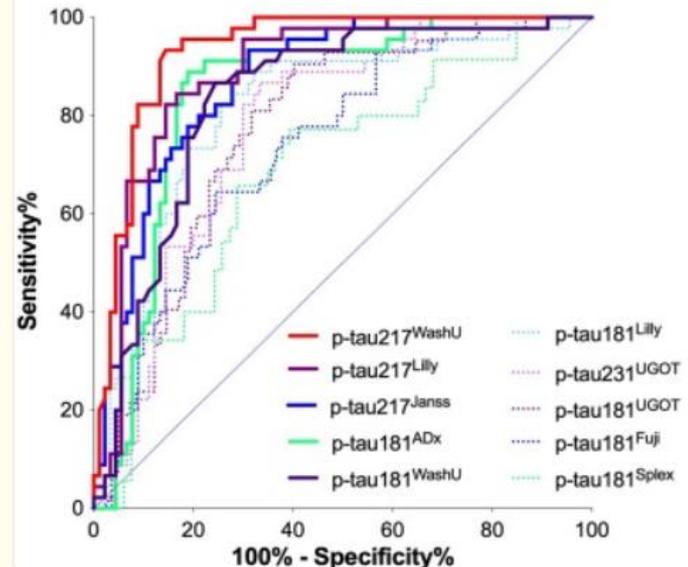
MCI A β - vs. MCI A β +



Plasma p-Tau217 è il Biomarcatore candidato per diagnosi di Tauopatia secondaria in AD

Plasma p-Tau217 con tutti i metodi identifica meglio lo AD continuum (rischio di AD) e *prevede meglio la conversione in AD* rispetto a p-tau181 e p-tau231

MCI Non-progrediti vs. Progrediti

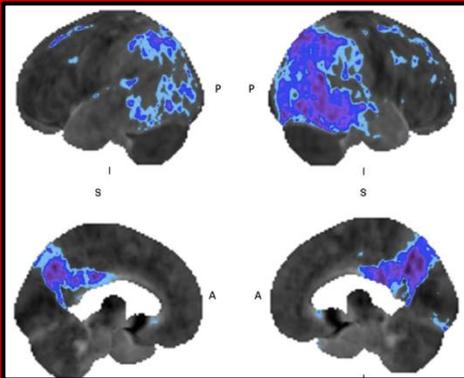


Neurodegenerazione. F-18FDG PET. 1

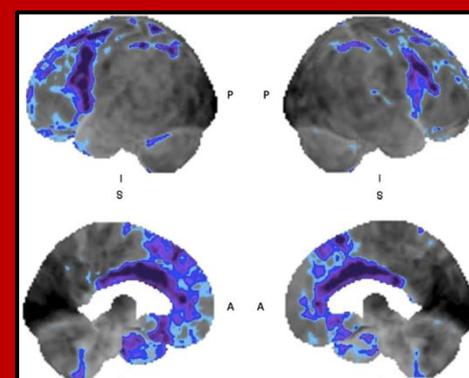
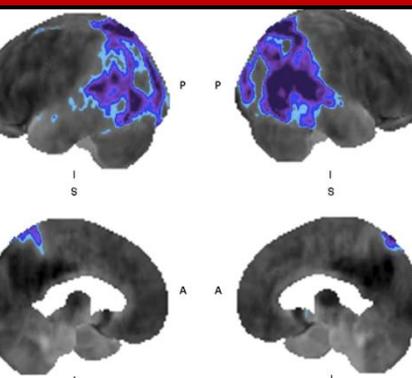
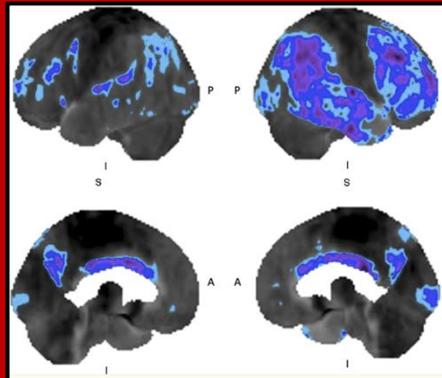
Brain PET in the Diagnosis of Alzheimer's Disease

Marcus C et al.

Clin Nucl Med. 2014 Oct;39(10):e413-22



Demenza di Alzheimer



Demenza a Corpi di Lewy

Demenza Frontotemporale

Due patterns variamente combinati

Ipometabolismo corticale a livello del *giro cingolato posteriore* e parietale bilaterale, esteso anche in sede temporale posteriore

Ipometabolismo corticale frontale, temporale e parietale bilaterale

Ipometabolismo corticale occipitale e parietale bilaterale, esteso anche in sede temporale posteriore; risparmio del cingolato (*isola del cingolato*)

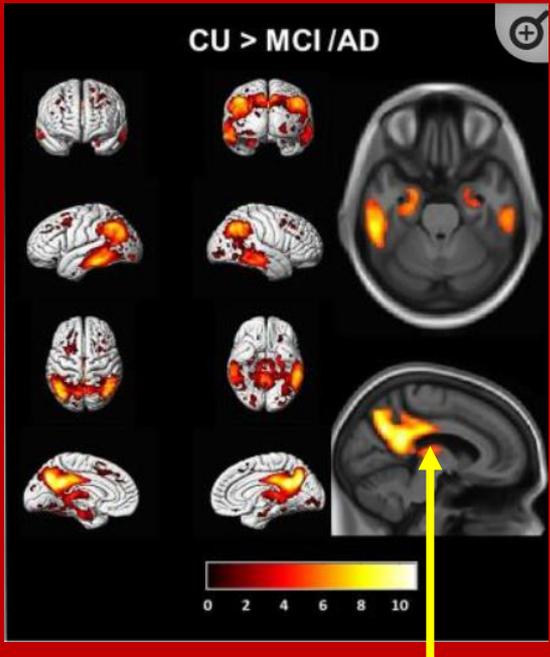
Ipometabolismo corticale frontale e temporale bilaterale

Neurodegenerazione. F-18FDG PET. 2

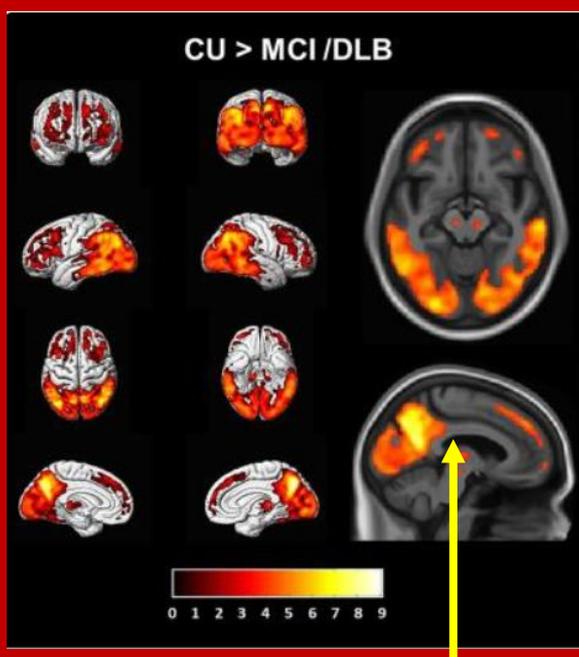
FDG PET metabolic signatures distinguishing prodromal DLB and prodromal AD

Neuroimage Clin. 2021;31:102754

Kantarci K et al.



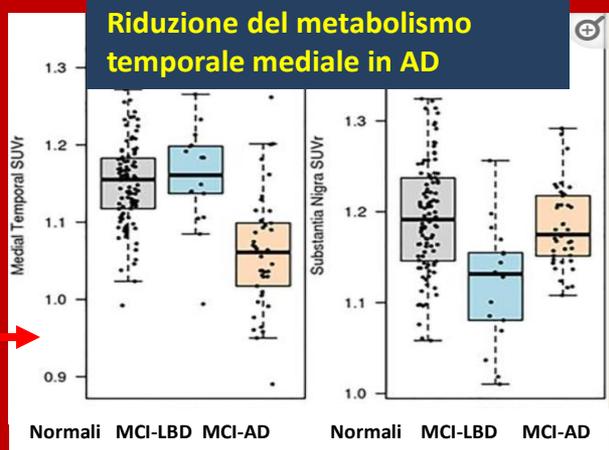
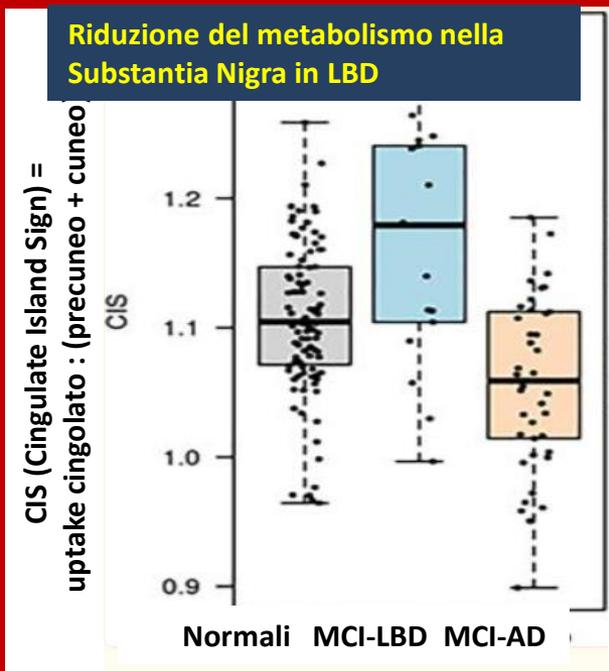
Riduzione del metabolismo nel cingolato posteriore in AD



Conservazione del metabolismo nel cingolato posteriore in LBD: «Isola del cingolato»

Il segno dell'Isola del cingolato può mancare per patologia mista LBD + AD

Ipometabolismo temporale e a livello della substantia nigra sono differenziali

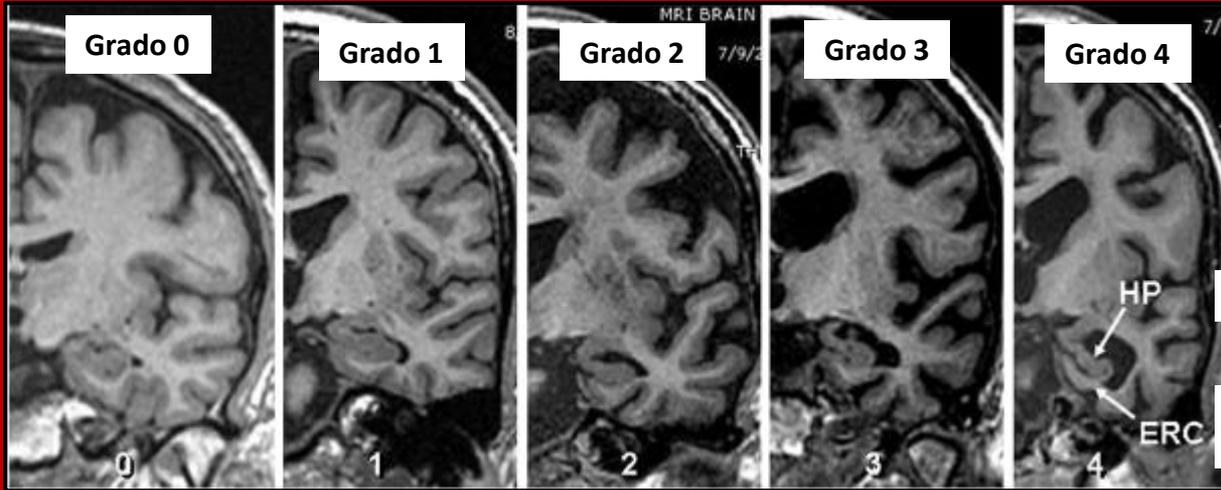


Neurodegenerazione. MRI. 1

Imaging Techniques in Alzheimer's Disease: A Review of Applications in Early Diagnosis and Longitudinal Monitoring

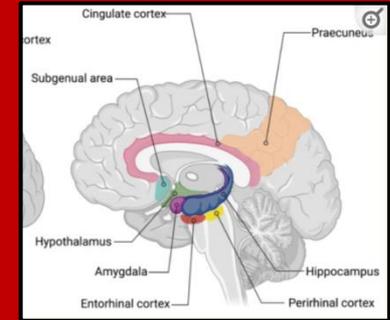
van Oostveen WM

Int J Mol Sci. 2021 Feb 20;22(4):2110



Ippocampo

Corteccia
Entorinale



- Riduzione del volume dell'ippocampo
- Riduzione del volume della corteccia entorinale

La valutazione del volume ippocampale è preferibile (migliore delimitazione)

La riduzione di volume ippocampale correla con l'entità del danno neuropatologico

La concordanza della valutazione visiva (K-index) intra (0.84-0.94) e tra valutatori (0.75-0.94) è alta

Presente anche in danno vascolare e in HS (LATE) da TDP-43

Bobinski M et al. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. Neuroscience. 1999;95:721-725

Sarica A et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI Asymmetry Index of Hippocampal Subfields Increases Through the Continuum From the Mild Cognitive Impairment to the Alzheimer's Disease. Front Neurosci. 2018 Aug 21;12:576

L'atrofia è prevalentemente asimmetrica sin > dx. L'asimmetria progredisce con l'aggravamento cognitivo

Neurodegenerazione. MRI. 2

Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy

Cereb Cortex. 2005 Jul;15(7):995-1001

Lerch JP et al.

Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images

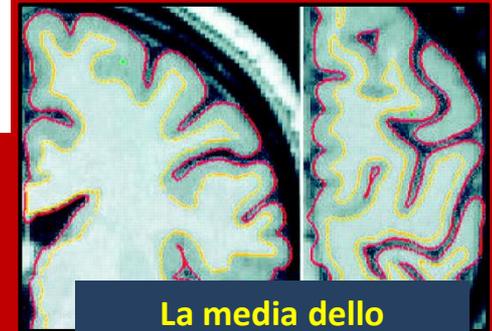
Bruce Fischl B, Dale AM

Riduzione > 1.25 mm nelle regioni allocorticali del Lobo temporale mediale confinanti con il giro paraippocampale

Riduzione in altre aree con la progressione della malattia
Progressione da MCI a Demenza

Devanand D.P. et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment prediction of Alzheimer disease. Neurology. 2007;68(11):828-836

PNAS, 97, 11050 -11055, 2000



La media dello spessore corticale varia tra 2.4-2.9 mm nelle diverse sedi

Presymptomatic cortical thinning in familial Alzheimer disease

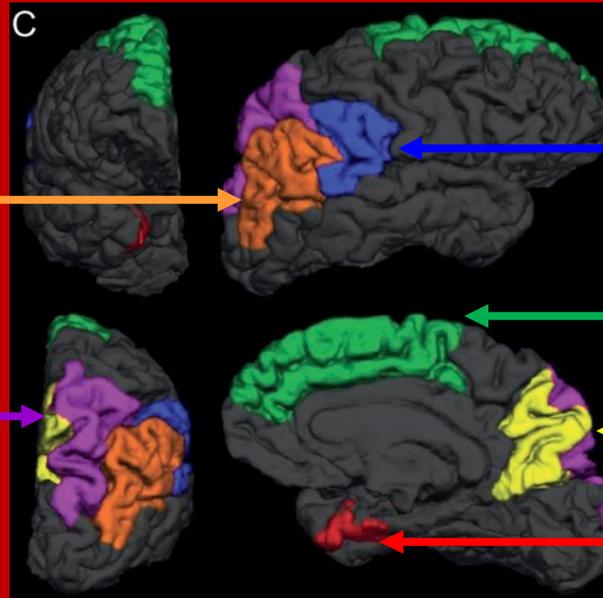
Neurology. 2016 Nov 8;87(19):2050-2057

Weston PS et al.

6 regioni

Corteccia parietale inferiore

Corteccia parietale superiore



Giro angolare

Corteccia frontale superiore

Precuneo

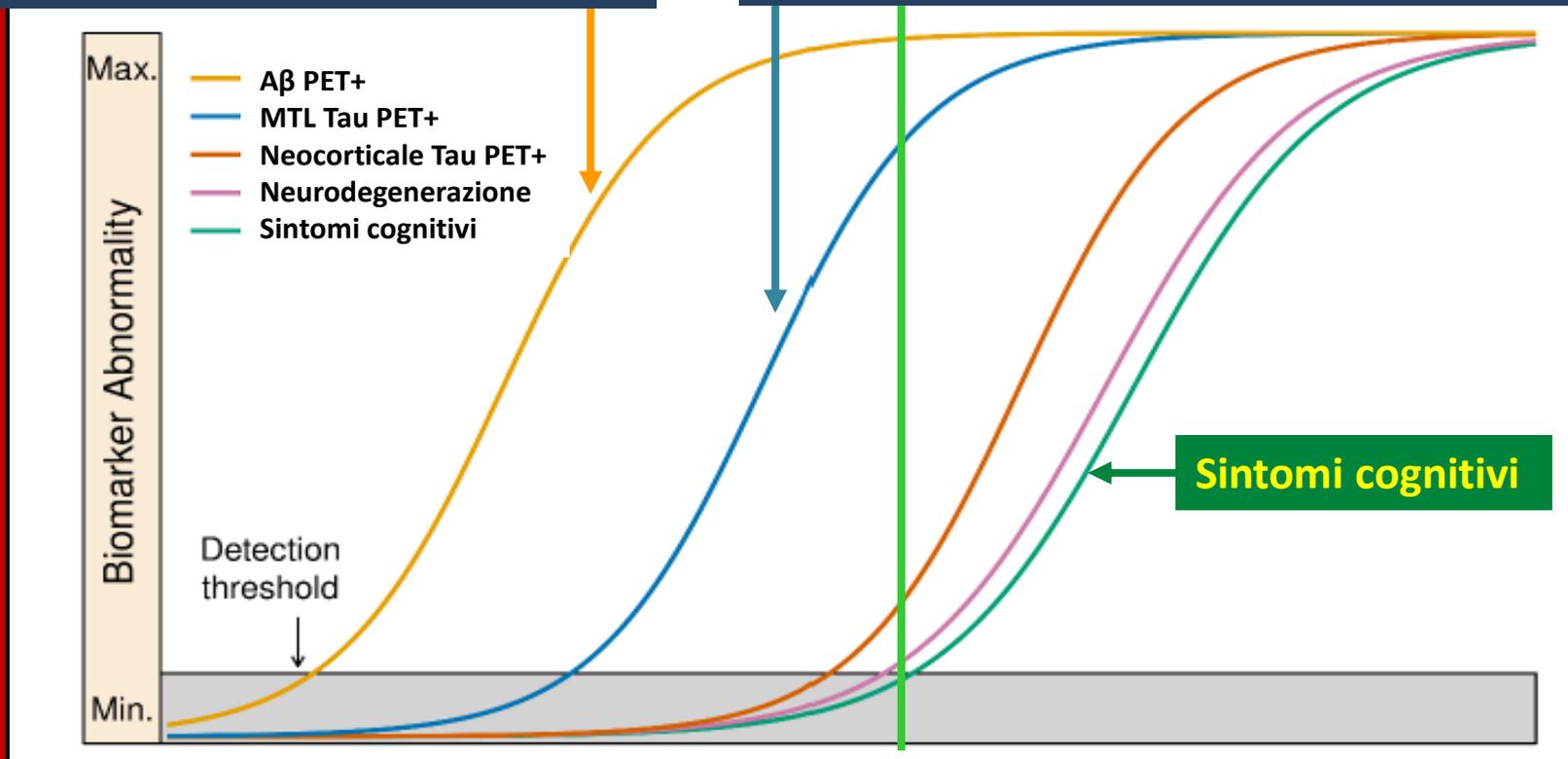
Corteccia entorinale

Stadiazione Biologica della AD in vivo

A. Stadio iniziale →→		B. Stadio precoce	C. Stadio intermedio	Stadio avanzato
CSF Aβ42	Aβ PET →→	Tau PET Regioni temporali mediali	Tau PET	Tau PET
CSF p-Tau 231			Regioni neocorticali carico lieve	Regioni neocorticali carico elevato
Plasma Aβ42			MRI strutturale Neurodegenerazione →→	
Plasma p-Tau 217				

Biomarcatori CSF e plasma oggi approvati precedono tutti la Aβ PET+ e Tau PET+

La stadiazione biologica è possibile solo in base al pattern di estensione prima di Aβ PET, poi di Tau PET



Corrispondenza tra stadio biologico e stadio clinico

Fattori protettivi e fattori di aggravamento cognitivo

Normale

**SCD
MBI**

**SCD
MBI**

MCI

**Demenza
Lieve
↓
grave**

Fluidi

PET

**CSF Aβ42
CSF p-Tau 231
Plasma Aβ42
Plasma p-Tau 217**

Aβ PET
Carico lesionale Aβ crescente; massimo ai primi sintomi clinici dello stadio 1

Tau PET
Regioni temporali mediali

Tau PET
Regioni neocorticali carico lieve

Tau PET
Regioni neocorticali carico elevato

	Stage 0	clinical Stage 1	clinical Stage 2	clinical Stage 3	clinical Stages 4-6
Initial biological stage (A)	X	1A	2A	3A	4-6A
Early biological stage (B)	X	1B	2B	3B	4-6B
Intermediate biological stage (C)	X	1C	2C	3C	4-6C
Advanced biological stage (D)	X	1D	2D	3D	4-6D

Patologie associate

**Resilienza
Riserva cognitiva**

Grazie per l'attenzione