

La diagnosi di malattia di Alzheimer: stato dell'arte e attuali controversie

Alfredo Costa^{1,2}, Giulia Perini^{1,2}, Camillo Imbimbo¹, Lucia Scanu¹, Matteo Cotta Ramusino²

¹Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia; ²Unità Complessa Neurologia del Comportamento e Centro Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD), Istituto Neurologico Nazionale IRCCS Mondino, Pavia

Riassunto. Il capitolo della diagnosi di malattia di Alzheimer (AD), sostanzialmente invariato dai primi anni '80, ha conosciuto negli ultimi tempi una ripresa dell'interesse scientifico e clinico sulla base di acquisizioni via via crescenti, e rappresenta oggi uno degli ambiti di ricerca di maggior sviluppo della Neurologia. In questa rassegna sono riportati gli avanzamenti più recenti, principalmente basati sull'utilizzo dei marcatori neurobiologici di malattia, e gli aspetti attualmente più dibattuti, quali il loro impatto e il loro valore diagnostico incrementale sulla diagnosi precoce nei casi tipici, e in quelli caratterizzati da comorbidità o da associazione con la patologia vascolare cerebrale (forme miste).

Parole chiave: Alzheimer, diagnosi, biomarcatori, demenza mista.

THE DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE: AN UPDATE AND CURRENT CONTROVERSIES

Abstract. The chapter of the diagnosis of Alzheimer's disease (AD), almost unchanged since the early 80's, has been recognizing over the last years a revival of scientific and clinical interest, following increasing advances, and currently represents one of the main developing fields of neurological research. In this review we report the most recent evidence in the field, mainly based on the use of neurobiological markers of disease, as well as the current most debated issues, such as the impact of markers on the diagnostic workup and their incremental diagnostic value with respect to early diagnosis in typical cases and in those characterized by comorbidities or association with brain vascular pathology (mixed forms).

Key words: Alzheimer, diagnosis, biomarkers, mixed dementia.

La malattia di Alzheimer (*Alzheimer's disease, AD*) è una patologia degenerativa del sistema nervoso centrale che interessa nel 95% dei casi individui oltre i 65 anni, e che porta al decesso in media nell'arco di 10 anni, benché si stia da tempo assistendo ad un allungamento della sopravvivenza, legato al miglioramento delle terapie sintomatiche e alla maggiore attenzione rivolta alle complicanze della malattia. Sostanzialmente invariato sin dai primi anni '80, il capitolo della diagnosi di AD ha conosciuto negli ultimi anni una ripresa dell'interesse scientifico e clinico sulla base di acquisizioni via via crescenti, e rappresenta oggi uno

degli ambiti di ricerca di maggior sviluppo della Neurologia.

Quadri clinici di AD

La diagnosi di AD non può ovviamente prescindere dal quadro clinico del paziente (dati anamnestici, fenotipo). La presentazione classica dell'AD è caratterizzata da un precoce e significativo disturbo della memoria episodica, con evidenza di una sindrome amnestica di tipo ippocampale. Essa consiste in par-

icolare in un difetto nel *recall* (richiamo) che non migliora significativamente o non si normalizza con il *cueing* (suggerimento semantico); ad esempio, il Free and Cued Recall Test (FCRT), che valuta proprio questi aspetti, è uno strumento che sembra in grado di distinguere, in modo sensibile e specifico, il difetto nei processi di codifica ed apprendimento dell'AD da quello presente in altre condizioni fisiologiche o patologiche, quali invecchiamento cerebrale, depressione maggiore, demenza fronto-temporale e demenze sottocorticali (1). Al disturbo di memoria si associa di solito, da subito o in tempi successivi, l'interessamento di altri domini cognitivi: deficit di memoria semantica, sequenziale impoverimento delle funzioni attentive ed esecutive, del linguaggio, dell'orientamento, delle abilità visuo-spaziali e della prassia. Il coinvolgimento di questi domini cognitivi è coerente con l'estensione delle lesioni patognomiche della malattia dalle regioni ippocampale e meso-limbica a quelle neocorticali. La graduale comparsa di un deficit multisettoriale determina una progressiva compromissione della capacità di adempiere alle attività abituali della vita quotidiana, riducendo l'autonomia individuale e rendendo necessaria l'assistenza da parte dei *caregiver*. Alterazioni della condotta, comportamenti sessuali inappropriati, disturbi dell'umore, allucinazioni, manifestazioni dispercettive, anomalie dell'ideazione fino al delirio, agitazione ed aggressività (verbale o fisica), depressione o apatia, sono la principale fonte di carico per il caregiver, e un'importante causa di istituzionalizzazione di questi pazienti (2). Questi aspetti, riuniti nel termine BPSD (*behavioral and psychological symptoms of dementia*), sono riscontrabili tanto nei pazienti con disturbi cognitivi lievi (MCI) che in quelli con forme severe di demenza. Nelle fasi terminali, con la diffusione dell'atrofia cerebrale, insorgono anche alterazioni del movimento, difficoltà nella masticazione, disfagia, difficoltà nel mantenere la stazione eretta o il tronco; sono possibili crisi epilettiche, ipertono, mioclonie ed incontinenza sfinterica. Infine, il decesso avviene di solito a causa di patologie intercorrenti, in particolare infezioni delle vie aeree, delle vie urinarie o sepsi a partenza da ulcere da decubito.

Nel 6-14% dei casi, tuttavia, la presentazione dell'AD differisce dalla forma amnestica classica, configurando una forma atipica (3). Ciascuna di queste forme

si presenta spesso con una relativa conservazione della memoria e con un fenotipo clinico che dipende dalla sede topografica del danno cerebrale, come testimoniato dall'atrofia corticale e dalla riduzione dell'attività metabolica riscontrabili al neuroimaging. Le forme atipiche presentano generalmente un esordio più precoce dell'AD amnestica e si manifestano in tre forme principali: una variante posteriore, una logopenica e una comportamentale. La *variante posteriore*, caratterizzata appunto da atrofia corticale posteriore (PCA) (4), comprende una serie di segni e sintomi che configurano due sottotipi: uno occipito-temporale, con prevalente disturbo nel riconoscimento di oggetti, simboli, parole o volti, e un sottotipo biparietale, con prevalente disfunzione visuo-spaziale, con aspetti propri della sindrome di Gerstmann o Balint (aprassia o neglect). La *variante logopenica* di AD, si presenta come afasia primaria progressiva (PPA) ad impronta logopenica, ovvero come un disturbo progressivo del richiamo di singoli vocaboli e della ripetizione di frasi, in un contesto di abilità semantiche e sintattiche conservate (5). Infine, la *variante frontale* di AD si presenta come una forma prevalentemente comportamentale, con apatia progressiva o disinibizione e stereotipie, o con prevalente alterazione delle funzioni esecutive (6). Uno studio clinico e patologico (7) condotto su pazienti con variante frontale di AD ha dimostrato che il riconoscimento di questa forma non è solo basato su

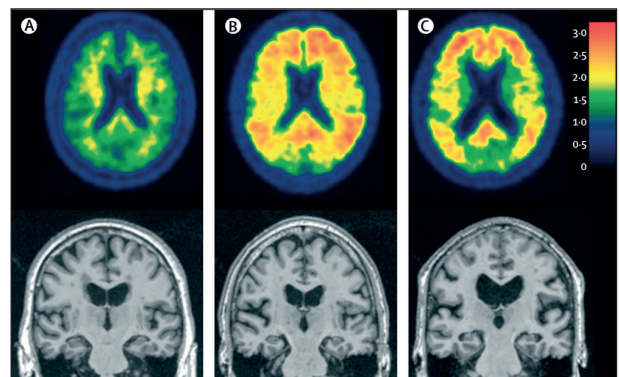


Figure 1. PET-amiloide con PiB in vari stadi di AD: A) soggetto cognitivamente integro che non mostra accumulo di beta-amiloide alla PET con PiB né atrofia alla RM. B) soggetto cognitivamente integro senza evidenza di atrofia alla RM ma con significativa deposizione di A β alla PET. C) paziente con demenza e diagnosi di AD con uno studio PET positivo per amiloide e atrofia alla RM (19).

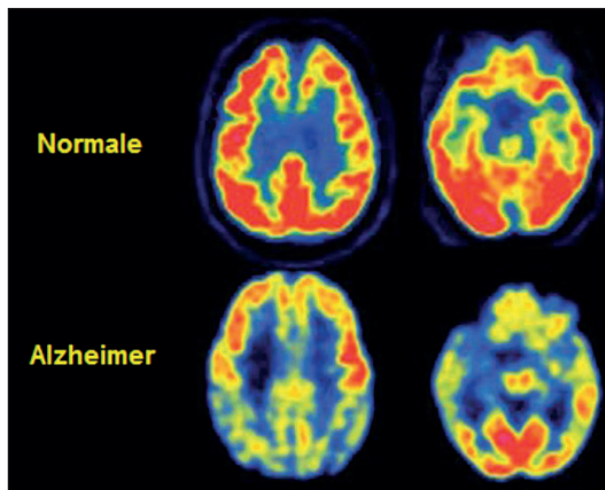


Figure 2. Immagini FDG-PET di un soggetto normale di controllo e di un paziente con AD. Si apprezza un quadro di severo ipometabolismo (regioni corticali in giallo e blu) nella corteccia associativa e limbica (lobi parietale postero-mediale e laterale, e temporale laterale e mediale) (23).

elementi clinico-osservazionali, ma anche su evidenze neuropatologiche, in quanto questi soggetti presentano un maggior numero di lesioni caratteristiche (in particolare gomitoli neurofibrillari) a livello dei lobi frontali. Distinguere la variante comportamentale dell'AD da quella della degenerazione lobare fronto-temporale (FTLD) non è semplice, neanche con l'ausilio di batterie di test neuropsicologici validati. Nell'AD sembrano tuttavia prevalere disinibizione, irritabilità, agitazione, allucinazioni e deliri, mentre nella FTLD prevalgono modificazioni più profonde che alterano gradualmente personalità e carattere, oltre a un coinvolgimento significativo della critica e del *problem solving* (6). Evidenze neuropatologiche ottenute da pazienti con sindromi corticali focali progressive hanno dimostrato come la AD, definita da criteri anatomopatologici, possa presentarsi in modo alquanto variabile, con aspetti fenotipici atipici, diversi da quelli classicamente riconosciuti: atrofia corticale posteriore (100% AD), sindrome

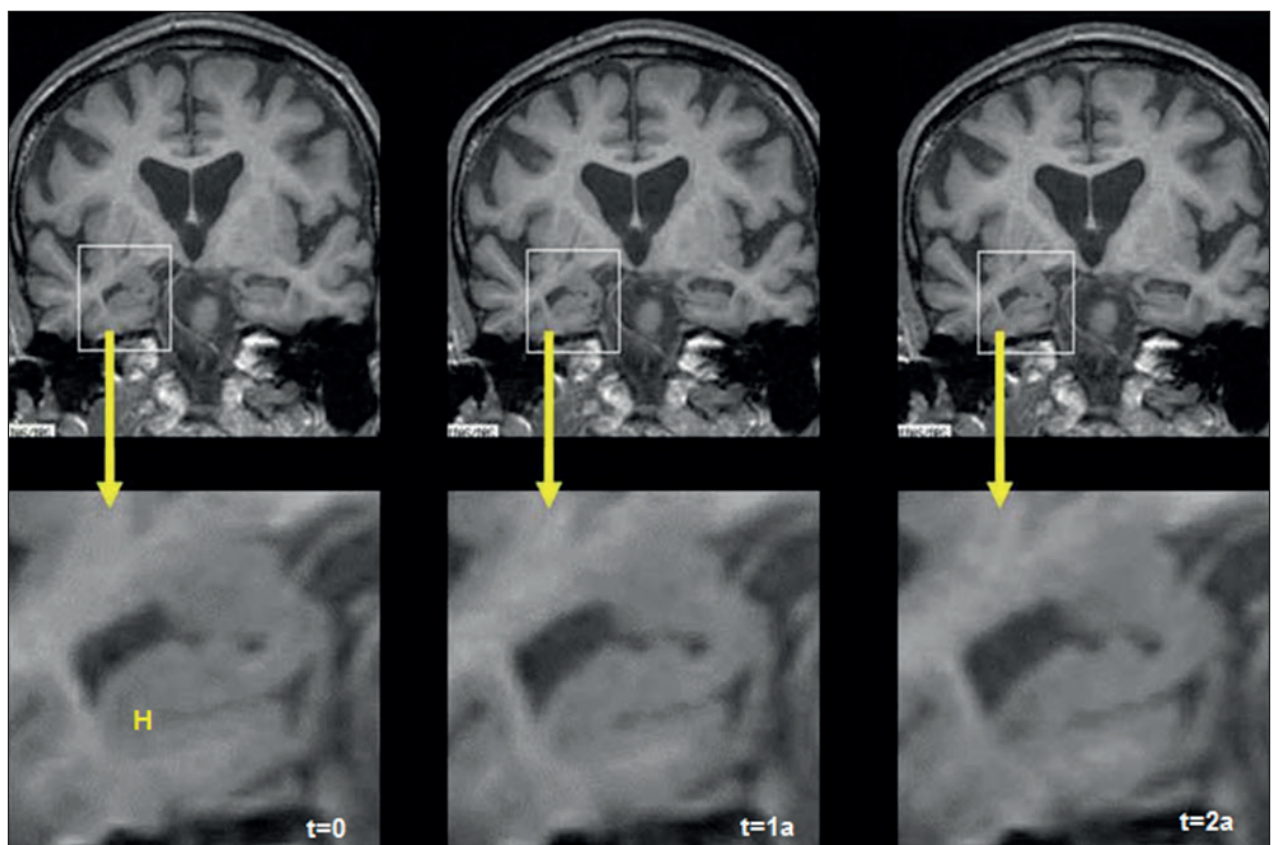


Figure 3. Sezioni RM coronali T1-pesate di un soggetto con diagnosi autoptica di AD che mostrano la progressione dell'atrofia ippocampale (H) dal momento dei primi sintomi cognitivi (a sinistra) e ad intervalli di un anno fino alla diagnosi clinica (a destra) (23).

cortico-basale (50% AD), demenza fronto-temporale variante comportamentale (7.1% AD), afasia primaria non fluente (44.1% AD), afasia mista (71.4% AD), demenza semantica (10% AD) (8).

Il fenotipo clinico dell'AD può includere, oltre alle alterazioni cognitive, anche disturbi del movimento, per lo più di tipo extrapiramidale, in una percentuale variabile dal 20 al 50% (9). Si tratta generalmente di manifestazioni di grado lieve-moderato, non indotte dall'assunzione di farmaci antipsicotici (tipici o atipici); quelle più frequentemente riportate sono ipomimia, disartria e bradialia, bradicinesia, rigidità, disturbi della marcia ed instabilità posturale. La presenza di disturbi del movimento sembra tuttavia giocare un ruolo in termini di sopravvivenza; è stato infatti osservato che i pazienti con un quadro di compromissione extrapiramidale e/o con evidenza di corpi di Lewy all'esame autoptico sono caratterizzati da un'aspettativa di vita dimezzata rispetto ai pazienti con soli disturbi cognitivi (10). Infine, in forme familiari di AD, legate ad esempio alla mutazione dei geni della presenilina 1 e 2 (PSEN 1 e 2), sono descritte altre manifestazioni, quali mioclonie, crisi epilettiche, atassia, paraparesi spastica, distonie.

I biomarcatori

Gli aspetti clinici e le alterazioni del quadro cognitivo rilevabili ai test neuropsicologici sono ovviamente fondamentali ai fini dell'inquadramento diagnostico. I biomarker, o marcatori biologici, sono indicatori che riflettono le modificazioni metaboliche, citologiche o morfo-funzionali tissutali che avvengono nel corso del processo fisiopatologico di una data malattia. La loro utilità nella diagnostica, anche dell'AD, sta nel fatto che essi sono evidenziabili e misurabili *in vivo*, generalmente in modo non invasivo o mini-invasivo, e sono ripetibili.

Marcatori nel liquido cerebrospinale

Nel caso dell'AD, i livelli di $A\beta_{42}$, proteina tau totale (t-tau) e proteina tau fosforilata (p-tau) nel liquido cerebrospinale riflettono i processi metabolici che si verificano nel corso della "cascata" dell'amiloide, e

sono quindi essere utili per la caratterizzazione delle fasi precliniche di malattia e per la formulazione di una diagnosi precoce. I livelli di $A\beta_{42}$ nei pazienti sono diminuiti e presentano una correlazione inversa con il carico di amiloide nell'encefalo: maggiore la deposizione e quindi il sequestro in placche senili, minore il livello di proteina solubile circolante nel liquor. I livelli di t-tau e p-tau sono invece aumentati, e correlano con la quantità di gomitioli neurofibrillari e con l'entità della neurodegenerazione. La misurazione di questi indici può essere utilizzata per discriminare i pazienti con AD da soggetti non dementi di pari età e da pazienti affetti da altre condizioni morbose, quali il disturbo depressivo maggiore e la malattia di Parkinson (11). I livelli di p-tau liquorale, in particolare, aiutano nella diagnosi differenziale tra AD e altre forme di demenza, ad esempio quella della malattia a corpi diffusi di Lewy. Tuttavia, il potenziale diagnostico dei biomarker liquorali non appare essere ottimale a causa di un'ampia sovrapposizione, come dimostrato all'esame autoptico, tra AD, malattia a corpi diffusi di Lewy e demenza vascolare; tale fenomeno preclude la possibilità di ottenere una specificità e una sensibilità del 100%. I biomarker liquorali sembrano invece possedere un elevato valore predittivo nell'identificare le forme prodromiche (*prodromal AD*) tra i soggetti con MCI. La combinazione di tutti e tre gli indicatori (t-tau, p-tau e $A\beta_{42}$) mostra inoltre una sensibilità del 95% nel riconoscere i *prodromal AD* e nel predire la velocità di progressione verso l'AD conclamata (12). Con il termine di *AD preclinico* si fa riferimento, invece, ad individui cognitivamente integri portatori di un'iniziale patologia tipo AD, ma non abbastanza severa da esprimersi con disturbi cognitivi. Uno studio di popolazione (13) ha evidenziato una significativa riduzione dei livelli liquorali di $A\beta_{42}$ in soggetti anziani cognitivamente normali che hanno successivamente sviluppato AD; inoltre, in questi stessi soggetti, il rapporto $A\beta_{42}$ /tau si è rivelato un forte predittore di declino cognitivo nei successivi due anni di osservazione. Livelli elevati di tau si ritrovano invece in individui che presentano già un declino cognitivo, MCI o demenza, e correlano in parte con il grado di atrofia corticale cerebrale (14). Queste osservazioni suggeriscono che l'aggregazione e deposizione di $A\beta$ sono associate con la fase preclinica della malattia, mentre le modificazioni nei livelli di tau

liquorale e l'atrofia cerebrale sono eventi successivi, che si verificano in coincidenza o appena prima dell'inizio del declino cognitivo.

Ai fini dell'impiego di questi marcatori nella diagnosi di AD, va considerato che un fenotipo suggestivo di malattia (sindrome amnestica del tipo ippocampale) cui si accompagna una semplice riduzione dei livelli liquorali di amiloide non può essere considerato specifico di AD, poiché il dato può riscontrarsi in diverse altre condizioni neurodegenerative (ad es. LBD, angiopatia amiloide). Analogamente, una sindrome amnestica suggestiva di AD, con isolato riscontro di aumento della tau liquorale, non è sufficiente per una definizione diagnostica, potendosi osservare anche in forme cliniche più rare come ad esempio presentazioni atipiche di FTLD. L'indicazione più diffusamente riconosciuta oggi nella comunità scientifica è pertanto quella di considerare, ai fini della diagnosi di AD, la combinazione nel liquor di entrambe le alterazioni (beta-amiloide e tau).

Molte altre variabili liquorali sono state indagate negli anni con possibile valore di biomarcatori, ma con risultati non conclusivi. BACE1 può essere misurata nel liquor, e la sua concentrazione ed attività sono aumentate in AD, specialmente in casi prodromici (15). L'impiego di anticorpi monoclonali nei dosaggi ELI-

SA ha permesso di rilevare alti livelli di oligomeri di A β (16), che sembrano associarsi ad inibizione della *long-term potentiation* (LTP) a livello ippocampale e quindi al disturbo della memoria. A β_{40} è l'isoforma di A β più abbondante nel liquor, anche se non vi è alcuna significativa modificazione dei suoi livelli liquorali in AD, né alcuna correlazione con il carico di amiloide. Tuttavia è osservabile una riduzione del rapporto A β_{42} / A β_{40} che è più pronunciata della riduzione della sola A β_{42} (17). Altri peptidi A β , troncati in siti carbossi-terminali (A β_{37} , A β_{38} e A β_{39}) sono stati identificati: il riscontro di i livelli aumentati di questi peptidi e il loro rapporto con A β_{42} potrebbero, secondo alcuni autori, incrementare l'accuratezza diagnostica dei biomarker comunemente usati (18).

Marcatori di neuroimaging

Il primo tracciante specifico per l'amiloide ad essere sviluppato è stato il PIB (Pittsburgh Compound B), un derivato ^{14}C del colorante istologico tioflavina-T. Esso si lega selettivamente alla forma fibrillare dell'A β sia nel parenchima che nei vasi cerebrali, e correla direttamente con la presenza di placche neuritiche all'autopsia e inversamente con i livelli liquorali di A β_{42} . Bassi livelli di A β_{42} sono stati tuttavia riscontrati

Tabella 1. - Evoluzione dei requisiti per la diagnosi di AD, attraverso le proposte dei vari gruppi di lavoro.

	NINCDS 1984	IWG 2007	IWG 2010	NIA-AA 2011	IWG 2014	NIA-AA 2018
Requisiti clinici	Deficit in due domini cognitivi	- Sindrome amnestica del tipo ippocampale	- Sindrome amnestica del tipo ippocampale - Forme atipiche (PCA, logopenica, frontale/ comportamentale)	- MCI (amnestico o non amnestico) - Demenza	- Sindrome amnestica del tipo ippocampale - Forme atipiche (PCA, logopenica, frontale/ comportamentale)	NESSUNO
Requisiti biologici	NESSUNO	- biomarcatori LCS - Atrofia alla RM - Ipometabolismo alla PFDG-PET - Positività alla PET amiloide	- marcatori fisiopatologici (LCS, PET amiloide)	- marcatori di amiloide (amiloide in LCS, PET amiloide) - marcatori di neurodegenerazione (tau e p-tau in LCS, RM, FDG-PET)	- amiloide in LCS OPPURE positività alla PET amiloide	- marcatori di amiloide (LCS, PET) E marcatori di tau (LCS, PET)

NINCDS-ADRDA= National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

IWG= International Working Group

NIA-AA= National Institute of Aging - Alzheimer Association

anche in individui PIB-negativi (14). Ciò può essere spiegato con l'aggregazione di A β in placche diffuse (PIB-negative) o con l'accumulo di oligomeri di A β nel parenchima cerebrale prima che abbia luogo la deposizione di A β fibrillare (PIB-positiva). Florbetaben, florbetapir e flutemetamol sono sonde marcate con ^{18}F che possiedono caratteristiche di legame simili al PIB ma con emivita più lunga. Nell'AD si osserva un aumento della captazione corticale globale e regionale (Fig.1), in particolare nel cingolo, e nella corteccia, temporale, frontale e parietale. Circa l'85-90% dei casi diagnosticati come demenza di AD presenta una PET positiva per accumulo di amiloide. Inoltre, circa il 90% degli MCI positivi alla PET progredisce a demenza franca tipo AD durante il follow up. Anche vari traccianti tau-specifici sono stati sviluppati negli ultimi anni: tra questi, il THK5117 ha mostrato un'alta affinità e selettività di legame con la patologia tau. L'alta ritenzione del tracciante in pazienti con AD ha permesso un'eccellente distinzione dai soggetti sani dove la captazione è bassa (19). Inoltre la ritenzione del tracciante ripercorre in vivo la diffusione temporale della taupatia, così come messo in evidenza dagli studi autoptici di Braak (20). Pazienti con *prodromal AD* o con demenza da AD mostrano una distribuzione di THK5117 diffusa alle aree isocorticali, oltre a quelle limbiche, senza che vi sia una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Sembra quindi che la propagazione isocorticale della patologia tau preceda lo sviluppo di demenza e sia di entità maggiore nei soggetti con demenza rispetto ai *prodromal AD*. La captazione striatale di THK5117 è stata osservata sia in controlli sani che in soggetti affetti; tuttavia la localizzazione del tracciante a livello del putamen ha consentito una buona discriminazione tra i due gruppi. I pattern di distribuzione corticali e sottocorticali di THK5117 consentono di distinguere i soggetti con MCI o demenza da AD da individui affetti da altre taupatie (21), benchè manchi una correlazione topografica tra sindrome clinica e distribuzione cerebrale di tau.

Il [^{18}F]fluorodesossiglucosio è un tracciante che fornisce una misura del consumo regionale di glucosio da parte del tessuto cerebrale, e quindi una misura diretta della sua attività metabolica. Misurando in campioni autoptici di cervello di babuino i livelli di

sinaptofisina, una proteina contenuta nelle vescicole sinaptiche, è stato possibile stabilire una correlazione positiva tra il consumo di glucosio e l'attività sinaptica dei neuroni glutammatergici (22). Nel contesto dell'AD, una diminuita captazione di FDG è indicativa di una funzionalità sinaptica ridotta. I pazienti con AD mostrano un tipico pattern di ridotta captazione in corrispondenza delle regioni temporo-parietali laterali, nel cingolo posteriore e precuneo, oltre che dell'ippocampo e della corteccia temporo-mesiale (23) (Fig.2). Un interessamento bilaterale asimmetrico è comune negli stadi precoci, mentre nelle fasi avanzate si può osservare un coinvolgimento delle aree associative prefrontali e infine delle aree corticali primarie. Le regioni inizialmente interessate dall'ipometabolismo sono anatomicamente e funzionalmente interconnesse e formano parte del "default mode network" (DMN), una rete di aree cerebrali maggiormente attive durante il riposo (*resting state*) che vanno incontro a riduzione dell'attività (deattivazione) quando il cervello è chiamato ad eseguire dei compiti. Queste aree svolgerebbero un'attività "di fondo" destinata ad un lavoro mentale principalmente introspettivo e di elaborazione di piani, progetti ed azioni (24). Studi con PET-FDG hanno evidenziato un differente coinvolgimento di specifici network in ciascuna variante clinica di AD (25). Nella PCA, ad esempio, si è osservato un maggior coinvolgimento delle regioni occipitale laterale e temporale postero-inferiore (aree visive associative), mentre nella variante logopenica l'ipometabolismo è prevalente nella corteccia temporo-parietale sinistra (area del linguaggio). Pazienti con variante frontale di AD presentano invece una significativa riduzione del metabolismo nelle regioni orbito-frontali e fronto-mesiali bilateralmente, pattern che li distingue sia da quelli con altre forme di AD, che da quelli affetti da FTD, nei quali si riscontra una ridotta captazione di FDG anche nelle aree frontali laterale e superiore (26).

L'atrofia cerebrale progressiva è un aspetto caratteristico della neurodegenerazione che può essere evidenziato in vivo con la risonanza magnetica (RM) strutturale. Il maggiore contributo all'atrofia è dato dalla perdita neuronale e dendritica; i volumi in RM mostrano infatti una stretta correlazione con la conta neuronale all'autopsia (27). L'AD è caratterizzata da un esordio insidioso dell'atrofia, che dapprima si man-

ifesta nel lobo temporale mesiale (Fig.3). La corteccia entorinale è tipicamente la prima sede colpita, seguita a breve latenza da ippocampo, amigdala e paraippocampo (28). Altre strutture vengono poi coinvolte, dal cingolo posteriore alla neocorteccia temporale e alla altre aree associative, in genere con un pattern simmetrico. Questa sequenza di progressione riflette molto bene gli stadi di diffusione della patologia tau a livello istopatologico, descritti da Braak. In una significativa minoranza di casi di AD il pattern di atrofia concorda con il fenotipo clinico (atrofia temporale sinistra nella variante logopenica e atrofia occipitale nella PCA). Risulta sempre più chiaro che al momento della diagnosi di AD l'atrofia sia già instaurata: studi longitudinali di RM su pazienti inizialmente asintomatici che in seguito hanno sviluppato AD hanno osservato volumi ippocampali già ridotti di circa il 10% tre anni prima della diagnosi (29). Misure volumetriche del tessuto cerebrale mostrano una forte correlazione tra il grado di atrofia e la severità del decadimento cognitivo lungo tutto lo spettro di malattia, dalla fase asintomatica alla demenza conclamata. Distinguere i soggetti con MCI che evolveranno verso l'AD da quelli che rimarranno in una condizione stazionaria è un compito difficile: l'atrofia temporo-mesiale è un significativo predittore di progressione, con sensibilità e specificità del 50-70% (30). L'atrofia ippocampale tende ad essere più severa in AD rispetto ad altre forme di demenza, anche se è un reperto riscontrabile anche nella malattia a corpi diffusi di Lewy e nella demenza vascolare. L'utilizzo di specifiche scale, dedicate sia all'atrofia del lobo temporale (MTA) che a quella delle aree cerebrali posteriori (PA) sulla base dell'imaging, è di grande aiuto nella diagnosi; sono attualmente disponibili valori normativi età-specifici anche per la popolazione italiana (31).

Anche nella demenza fronto-temporale si può osservare una riduzione volumetrica della regione ippocampale, ma a differenza dell'AD l'atrofia è più pronunciata a sede anteriore ed è asimmetrica, con tassi di progressione più ampi (32). I vantaggi dell'impiego della RM rispetto ad altre tecniche di imaging molecolare sono la sua disponibilità sul territorio, la sicurezza per il paziente e il minor costo.

Un modello di progressione temporale dei biomarker molto noto agli addetti ai lavori è stato proposto da Jack e Holtzman (33) per meglio comprendere

l'evoluzione della patologia e poter impiegare efficacemente questi indicatori nel percorso diagnostico. Nell'AD sporadica sono comunemente presenti alterazioni neurodegenerative correlate all'invecchiamento fisiologico, a patologie non-AD o ad entrambi. Benché numerose evidenze identifichino nella deposizione di amiloide il *core* o *primum movens* del processo fisiopatologico dell'AD, altri dati supportano l'idea che il declino cognitivo e i marcatori di neurodegenerazione possano precedere quell'evento. Studi autoptici hanno infatti dimostrato, in primo luogo, che la maggior parte della popolazione generale presenta un certo grado di taupatia temporo-mesiale in assenza di placche di amiloide, lasciando supporre che ciò valga anche per molti individui che eventualmente sviluppano AD (34). Inoltre, è stato osservato in studi longitudinali come la RM strutturale e la PET-FDG (marcatori di neurodegenerazione) possano modificarsi precocemente in soggetti in età avanzata, prima che si possa evidenziare la deposizione di amiloide (35). Ciò dimostra che entrambi i modelli fisiopatologici che prevedono come primo evento la deposizione di amiloide oppure la neurodegenerazione sono plausibili nella fase preclinica di AD. La neurodegenerazione tau-dipendente ed età-correlata interessa quindi inizialmente il tronco encefalico e la regione temporale mesiale; i livelli dei rispettivi biomarker (tau liquorale, RM e PET-FDG) possono risultare già alterati o cadere al di sotto della soglia di significatività. Segue la deposizione di amiloide, che si diffonde indipendentemente alle aree associative neocorticali. L'amiloidosi può successivamente trasformare la taupatia temporo-mesiale lentamente progressiva in un processo aggressivo, inducendone la diffusione verso la neocorteccia. A questo punto, uno o più biomarker di neurodegenerazione si alterano, e i sintomi clinici seguono questo andamento, con un declino cognitivo tanto più severo quanto più diffusi sono il processo patologico e l'atrofia corticale.

Recenti sviluppi della diagnosi di AD

La diagnosi di demenza è basata sui criteri del Diagnostic and Statistical Manual Disorders (DSM-V) che richiedono la presenza di un disturbo della memoria e di almeno un altro dominio cognitivo, entrambi

di entità tale da interferire con il funzionamento sociale, lavorativo o con le attività della vita quotidiana. I primi criteri diagnostici per l'AD, i criteri NINCDS-ADRDA (36), codificati da McKhann e colleghi nel 1984, distinguevano tre forme cliniche (Alzheimer probabile, possibile e definito), sulla base di un concetto probabilistico. La presenza di un peggioramento progressivo della memoria e di un'altra funzione cognitiva, l'esordio tra i 40 e i 90 anni (più spesso oltre i 65 anni), l'assenza di alterazioni di coscienza e di altri disordini sistemici o cerebrali in grado di giustificare il decadimento, definiva l'AD *probabile*. In presenza di eventuali atipie nella storia naturale della malattia (esordio, presentazione clinica o decorso) oppure dei disordini in grado di produrre demenza, la diagnosi di AD doveva essere considerata solo *possibile*. La certezza della diagnosi (*AD definita*) era invece garantita solo dall'esame istopatologico e dalla presenza delle lesioni caratteristiche (gomitoli neurofibrillari e placche senili). Tale approccio clinico-neuropatologico, e l'assenza, in quegli anni, di criteri clinici e biologici per il riconoscimento delle altre demenze, ha mostrato di possedere una bassa specificità diagnostica per AD (23-88%) (37). Molte altre forme, quali la demenza fronto-temporale, la degenerazione corticobasale CBD, la demenza a corpi di Lewy e la demenza vascolare, potevano infatti soddisfare i criteri di NINCDS-ADRDA. Nel corso degli ultimi 15 anni, la maggiore precisione nella definizione istopatologica, la migliore comprensione dei processi fisiopatologici sottesi alla malattia, e la disponibilità in vivo dei biomarker di patologia hanno permesso una migliore caratterizzazione della storia naturale di malattia e hanno promosso ripetuti tentativi di revisione diagnostica e nosografica. Il primo di questi, effettuato dall' International Working Group (IWG) nel 2007, ha rappresentato un approccio realmente innovativo nel considerare l'AD come entità nosografica clinico-biologica (38). Basato sia sulle evidenze biologiche (biomarcatori) che sulle caratteristiche fenotipiche dei pazienti, esso ha consentito di ampliare il *continuum* clinico dell'AD da una fase prodromica ad una di demenza conclamata. In pratica, in base ai criteri proposti, l'AD poteva essere riconosciuto *in vivo*, indipendentemente dal grado di compromissione cognitiva, in presenza di un fenotipo clinico tipico (disturbo della memoria episodica con

andamento progressivo in almeno 6 mesi e sindrome amnestica ippocampale, con deficit di rievocazione non corretto dal cueing,) e della presenza di almeno un biomarker (atrofia temporo-mesiale, livelli di A β o tau liquorali alterati, positività alla PET per amiloide o PET-FDG). Da questo approccio sono scaturite due importanti conseguenze: 1) l'esclusione del concetto di AD possibile, incompatibile con i nuovi criteri altamente specifici per AD, e 2) l'estensione della diagnosi allo stato prodromico, definito come MCI amnesico con evidenza neurobiologica di malattia. Il punto di forza di questi criteri è sembrato risiedere nella loro applicabilità a tutti gli stadi di malattia lungo il suo *continuum*. Sono tuttavia successivamente emersi i limiti di questa visione, quali il non aver preso in considerazione le forme atipiche o miste di AD e l'aver attribuito lo stesso peso a tutti i biomarker. Negli anni successivi, sono stati quindi compiuti importanti avanzamenti, frutto dell' acquisizione di nuove conoscenze fisiopatologiche. L'osservazione di marker di patologia AD in assenza di sintomi clinici ha portato ad includere nella diagnosi anche stadi preclinici, quali lo "stato asintomatico a rischio di AD" (soggetti asintomatici con prime lesioni cerebrali patologiche) e l'"AD presintomatico" (soggetti asintomatici portatori di note mutazioni autosomiche dominanti associate allo sviluppo inesorabile di AD). I biomarker sono stati inoltre distinti in due categorie, ovvero quelli *fisiopatologici* (livelli di A β , t-tau e p-tau nel liquor, e captazione di PIB alla PET) e *topografici* (ipometabolismo nelle regioni temporo-parietali alla PET con FDG e atrofia temporo-mesiale alla RM strutturale). I biomarker fisiopatologici supportano la presenza della sottostante patologia AD (*core* di malattia), mentre quelli topografici possono essere d'aiuto nel caratterizzare il fenotipo clinico e nel quantificare e monitorare la progressione della malattia. Lo stesso linguaggio scientifico è stato successivamente rivisto dai medesimi autori nel 2010 (39), con l'introduzione di definizioni innovative ("*a new lexicon*") per gli stadi preclinici e asintomatici della malattia. Sono nati così i paradigmi di "soggetto asintomatico a rischio" per i soggetti in cui sono presenti biomarcatori di patologia amiloidea, e "presintomatici" per quei soggetti portatori di mutazioni geniche note dell'AD.

Il 2011 ha poi segnato un'ulteriore tappa

dell'evoluzione della diagnosi di AD, con i criteri del National Institute of Aging (NIA) e l'Alzheimer Association (AA) (criteri NIA-AA) che hanno definito 3 diversi stadi preclinici, in base alla presenza nel paziente di alterazioni espressione dei meccanismi fisiopatologici in sequenza, ovvero la deposizione di amiloide, l'aumento dei livelli di proteina tau con la successiva neurodegenerazione, e poi il graduale sviluppo di deficit cognitivi (40). Nel 2014, una nuova iniziativa dell'IWG, sostanziata da nuove e più convincenti acquisizioni, ha poi proposto come requisiti nell'ambito del sistema diagnostico la presenza di un quadro tipico di demenza da AD dal punto di vista clinico, e di un biomarcatore di tipo fisiopatologico compatibile con patologia AD-like (41). I due sistemi sono stati successivamente rivisti nel 2016, nell'ambito di un tentativo di consenso sulla diagnosi preclinica di malattia, basata sia sull'evidenza di patologia amiloidea *in vivo* che sulla positività di tau nei casi di elevato rischio di progressione verso un quadro clinico di demenza tipo AD (42).

Attuali controversie

Nel 2018, il NIA e l'AA hanno proposto un sistema diagnostico, essenzialmente destinato a scopi di ricerca, denominato ATN (amyloid, tau, neurodegeneration) (43). Questo sistema, da applicarsi sia nella fase asintomatica che in quella sintomatica della malattia, riflette la tendenza a spostare l'approccio diagnostico da un piano clinico-biologico ad uno meramente biologico, non prendendo in considerazione, cioè, il quadro cognitivo del paziente (integrità, MCI o demenza). In base a questa versione del sistema NIA-AA, tuttavia, la diagnosi rimane basata esclusivamente sulla presenza di biomarcatori, in base alla condizione ATN. In questo contesto, quindi, pur in assenza di deficit cognitivi, lo status A+T+ corrisponde alla diagnosi di "malattia" di Alzheimer, mentre i pazienti caratterizzati da una condizione A+T- vengono definiti come "portatori" di patologia tipo Alzheimer nell'ambito di un *continuum* di malattia. Questo tipo di approccio ha tuttavia generato un diffuso dibattito fra gli addetti ai lavori, e sono state avanzate giustificate riserve su una definizione puramente biologica dell'AD, la quale finirebbe così con il ricomprendere al suo interno aspetti clinici assai diversi,

dal soggetto cognitivamente integro al paziente con demenza di grado severo. Una prima limitazione a questo approccio, ad esempio, emerge dalla ripetuta osservazione negli studi, che il riscontro di una positività per proteine amiloide e tau in soggetti cognitivamente integri non possiede valore predittivo assoluto nei confronti della comparsa di disturbi (44). Questi soggetti non sono infatti destinati ad un inevitabile declino cognitivo, a fronte di stime di rischio di demenza lungo l'arco della vita del 12-42% (45), ma potrebbero essere considerati come "a rischio di progressione", con un successivo andamento clinico sia complessivamente stabile per lungo tempo, sia tendenzialmente progressivo verso una forma prodromica e/o una demenza. Questi due pattern evolutivi andrebbero poi separati in base alla presenza di fattori preventivi o di compenso (ad esempio, tra li altri, la riserva cognitiva e i fattori genetici), che possono modulare il livello di rischio agendo di concerto con le alterazioni neuropatologiche. Un'altra argomentazione che si può addurre contro un sistema diagnostico centrato sulle pure evidenze biologiche è quella per cui definire un paziente come affetto da AD solo sulla base dei biomarcatori può creare confusione nei casi di comorbidità. La positività per amiloide e tau non esprime infatti con sufficiente certezza la presenza di una patologia tipo AD, potendosi riscontrare anche in altre malattie neurodegenerative, ad esempio spesso nella malattia a corpi diffusi di Lewy (46), per non parlare dei soggetti cognitivamente integri di età più avanzata (47). Esistono poi quadri di patologia più rari, come la argyrophilic grain disease (AGD), la taupatia non-AD, e la limbic-predominant TDP-43 related encephalopathy (LATE), che presentano tutte fenotipi clinici simil-AD ma per i quali non sono al momento disponibili biomarcatori di malattia. Infine, un ulteriore elemento a sfavore di un approccio diagnostico esclusivamente biologico è che esso è inadeguato e fuorviante nel caso di soggetti di età molto avanzata, nei quali di fatto la presenza di disturbi cognitivi e patologie età-correlate rappresenta quasi la regola.

Un possibile avanzamento del sistema diagnostico potrebbe tener conto anche di altre considerazioni. Nei soggetti asintomatici, ad esempio, potrebbero essere proposti livelli diversi di rischio sulla base del loro profilo di biomarcatori, sia fisiopatologici (PET per amiloide, livelli liquorali di beta-amiloide), sia topo-

grafici (atrofia ippocampale alla RM, ipometabolismo alla FDG-PET). Il livello di rischio potrebbe poi essere ulteriormente affinato sulla base di informazioni relative all'età, alla comorbidità, allo status ApoE, e ad altri fattori. Numerose altre osservazioni, inerenti i valori di cut-off dei biomarcatori liquorali, lo scarso valore predittivo dei dati biologici – anche in relazione agli elevati costi – nei confronti dell'evoluzione clinica, e alcune riserve di carattere etico, suggeriscono come la diagnosi basata unicamente sui dati biologici in un soggetto asintomatico (ma anche, secondo le più recenti revisioni Cochrane, in un paziente con MCI) possa essere utilizzata in casi specifici per scopi di ricerca, ma non possa essere considerata attendibile nel *setting* clinico.

Altro tema attualmente dibattuto è il cosiddetto valore diagnostico incrementale (*incremental diagnostic value*, IDV) dei marcatori biologici, ovvero il loro impatto sul processo diagnostico e l'ordine nel quale essi dovrebbero essere ricercati nell'ambito del workup clinico, onde ovviare all'esecuzione di accertamenti inutili e allo spreco di risorse. Al proposito, ad esempio, è stato osservato che in pazienti con diagnosi di AD effettuata in assenza di biomarcatori, la negatività della PET amiloide è in grado di modificare la diagnosi più frequentemente della negatività del pattern liquorale; la PET sembra dunque essere indicata prioritariamente rispetto all'indagine liquorale, consentendo una confidenza diagnostica maggiore (48).

Grande interesse riscuote anche, nella pratica clinica, la frequente coesistenza, in pazienti con deterioramento cognitivo, di aspetti che rimandano sia alla patologia vascolare che a quella di natura degenerativa amiloide. Per queste forme viene tuttora ampiamente utilizzato il termine di "demenza mista". I criteri diagnostici applicabili *in vivo* verosimilmente sottostimano la frequenza di questa categoria, in quanto studi anatomopatologici *post-mortem* rilevano come tra i soggetti più anziani vi sia una predominanza di demenza di tipo misto precedentemente diagnosticata in altro modo. Infatti, segni di microangiopatia cerebrale ed infarti sono di frequente riscontrati anche in pazienti con diagnosi di sola AD, così come, per converso, l'atrofia dell'ippocampo ed aggregati di proteina-tau iperfosforilati sono riscontrabili in pazienti affetti da demenza vascolare. Vi sono molti criteri diagnostici utilizzabili per definire una demenza mista, ma nessuno opportunamente validato con studi

neuropatologici. Ad oggi, per poter porre diagnosi, l'International Classification of Diseases (ICD-10) definisce come pazienti con demenza mista quei soggetti che soddisfano i criteri sia per AD che per demenza vascolare. Invece, l'International Working Group (IWG), dà una definizione basata sulla compresenza di evidenze cliniche e biologiche di entrambe le forme di demenza; per esempio, basse concentrazioni di β -amiloide ed elevate di proteina-tau nel liquido cerebrospinale associate al riscontro all'imaging di segni di patologia dei grossi o piccoli vasi; in questi casi, tuttavia, l'aspetto degenerativo deve essere considerato preminente, e la forma clinica meglio definita come "Alzheimer misto" ("*mixed Alzheimer*") (41). Il sempre più frequente riconoscimento della patologia nota come angiopatia amiloide cerebrale (CAA), caratterizzata da tipiche lesioni vascolari cerebrali diffuse e da assai frequente demenza clinica con caratteristiche Alzheimer-like (49), rende poi questo capitolo ancora più complesso e suscettibile di revisioni sulla base di nuove evidenze. Nel campo della demenza mista, l'utilizzo delle tecniche di RM convenzionale porta spesso a diagnosi controverse, per cui sono state sviluppate metodiche in grado di incrementare l'accuratezza diagnostica. Ad esempio, applicando protocolli ottimizzati di RM ad alta risoluzione, senza eccessivo consumo di tempo e risorse, è stato possibile osservare come le lesioni vascolari profonde della sostanza bianca e grigia sono più comuni nella demenza vascolare, mentre le lesioni microemorragiche (*microbleeds*) cerebrali, profonde e iuxtacorticali, predominano nella forma mista, il che suggerisce che la principale patologia sottostante sia la CAA (50). Altri studi hanno evidenziato come la RM con tensore di diffusione (DTI) con approccio *voxelwise* possa identificare specifiche alterazioni della sostanza bianca cerebrale (tratti paraippocampali, radiazione talamica) utili non solo nella diagnostica differenziale fra pazienti e soggetti normali, ma anche fra pazienti con demenza vascolare e pazienti con demenza degenerativa (51). Ulteriori metodiche in grado di incrementare l'accuratezza diagnostica, anche in senso predittivo in pazienti con forme iniziali, sono gli algoritmi di *machine learning* (ML) combinati con la RM. In questo modo, è possibile ottenere un utile supporto classificativo in quei pazienti nei quali la diagnosi (o la diagnosi prevalente) è incerta (52).

Conclusioni

In conclusione, gli avanzamenti degli ultimi anni, principalmente legati allo sviluppo di marcatori neurobiologici di malattia, ha significativamente modificato il processo diagnostico dell'AD. In attesa di nuove evidenze, l'approccio clinico-biologico (presenza di fenotipo clinico + evidenza biologica di patologia amiloide) sembra comunque essere, al momento, quello che può guidare il clinico ad una diagnosi più accurata di malattia, ma anche ad una migliore definizione dei casi in cui l'AD rappresenta una condizione comorbida.

Bibliografia

1. Welsh KA, Butters N, Hughes J, Mohs RC, Heyman A. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol* 1991; 48:278-281.
2. Deardorff WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. *Handb Clin Neurol*. 2019;165:5-32.
3. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, et al. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000; 123:484-498.
4. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, et al. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol* 2012; 8: 451-464.
5. Henry ML, Gorno-Tempini ML. The logopenic variant of primary progressive aphasia. *Curr Opin Neurol* 2010; 23:633-637.
6. Mendez MF, Joshi A, Tassniyom K, Teng E, Shapira JS. Clinical-pathologic differences among patients with behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2013; 80: 561-568.
7. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56:1233-1239.
8. Alladi S, Xuereb J, Bak T, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:2636-2645.
9. Tsolaki M, Kokarida K, Iakovidou V, et al. Extrapyramidal symptoms and signs in Alzheimer's disease: prevalence and correlation with the first symptom. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2001; 16(5):268-278.
10. Haan MN, Jagust WJ, Galasko D, et al. Effect of extrapyramidal signs and Lewy bodies on survival in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59:588-593
11. Ashton NJ, Leuzy A, Karikari TK, et al. The validation status of blood biomarkers of amyloid and phospho-tau assessed with the 5-phase development framework for AD biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; Mar 6. doi: 10.1007/s00259-021-05253-y.
12. Snider BJ, Fagan AM, Roe C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 2009; 66: 638-645.
13. Fagan AM, Roe CM, Xiong C, et al. Cerebrospinal fluid tau/b-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol* 2007;64: 343-349.
14. Fagan AM, Mintun MA, Shah AR, et al. Cerebrospinal fluid tau and ptau181 increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: Implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 2009;1: 371-380.
15. Zetterberg H, Andreasson U, Hansson O, et al. Elevated cerebrospinal fluid BACE1 activity in incipient Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65: 1102-1107.
16. Fukumoto H, Tokuda T, Kasai T, et al. High-molecular-weight beta-amyloid oligomers are elevated in cerebrospinal fluid of Alzheimer patients. *FASEB J* 2010;24: 2716-2726.
17. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Prediction of Alzheimer's disease using the CSF Ab42/Ab40 ratio in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23: 316-320.
18. Schoonenboom NS, Mulder C, Van Kamp GJ, et al. Amyloid 38, 40, and 42 species in cerebrospinal fluid: More of the same? *Ann Neurol* 2005;58: 139-142.
19. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010; 9(1): 119-128.
20. Braak H, Braak E. Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections. *Brain Pathol*. 1991; 1(3):213-216.
21. Chiotis K, Saint-Aubert L, Savitcheva I, et al. Imaging in-vivo tau pathology in Alzheimer's disease with THK5317 PET in a multimodal paradigm. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(9): 1686-1699.
22. Rocher AB, Chapon F, Blaizot X, et al. Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons. *NeuroImage* 2003;20(3):1894-1898.
23. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, et al. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4):a006213. doi: 10.1101/cshperspect.a006213.
24. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98: 676-682.
25. Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, et al. Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Brain*. 2013 Mar;136(3):844-558.
26. Woodward MC, Rowe CC, Jones G, et al. Differentiating the frontal presentation of Alzheimer's disease with FDG-PET. *J Alzheimers Dis*. 2015; 44(1):233-242.
27. Gosche KM, Mortimer JA, Smith CD, et al. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings

- from the Nun Study. *Neurology* 2004;58: 1476–1482.
28. Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 2002;58: 1188–1196.
 29. Chan D, Janssen JC, Whitwell JL, et al. Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer's disease: Longitudinal MRI study. *Lancet* 2003;362: 1121–1122.
 30. DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM, et al. Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol* 2007; 64: 108–115.
 31. Cotta Ramusino M, Altomare D, Bacchin R, et al., Medial temporal lobe atrophy and posterior atrophy scales normative values. *Neuroimage Clin.* 2019; 24:101936. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101936.
 32. Chan D, Fox NC, Jenkins R, et al. Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology.* 2001;57(10):1756–1763.
 33. Jack CR, Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron* 2013;80(6):1347–1358.
 34. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging.* 1997; 18:351–357.
 35. Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity. *Neurology.* 2013;81(20):1732–1740.
 36. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34(7):939–944.
 37. Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, et al. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66(2):184–188.
 38. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734–746.
 39. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1118–1127.
 40. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, 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. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280–292.
 41. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014; 13(6):614–629.
 42. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016; 87: 539–547.
 43. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2018; 14: 535–562.
 44. Yu JT, Li JQ, Suckling J, et al. Frequency and longitudinal clinical outcomes of Alzheimer's AT(N) biomarker profiles: A longitudinal study. *Alzheimer's Dement* 2019; 15: 1208–1217.
 45. Brookmeyer R, Abdalla N. Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease. *Alzheimer's Dement* 2018; 14: 981–988.
 46. Robinson JL, Lee EB, Xie SX, et al. Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain* 2018; 141: 2181–2193.
 47. Boyle PA, Yang J, Yu L, et al. Varied effects of age-related neuropathologies on the trajectory of late life cognitive decline. *Brain* 2017; 140: 804–812.
 48. Ramusino MC, Garibotto V, Bacchin R, et al, Incremental value of amyloid-PET versus CSF in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47(2):270–280. doi: 10.1007/s00259-019-04466-6, pp. 1–11.
 49. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, et al, Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol* 2020; 16, 30–42.
 50. Cotta Ramusino M., Vitali P., Anzalone N., et al, Vascular lesions and brain atrophy in Alzheimer's, vascular and mixed dementia: an optimized 3T MRI protocol reveals distinctive radiological profiles. *Curr. Alzheimer Res.* 2022 Jun 20. doi: 10.2174/1567205019666220620112831 (online ahead of print).
 51. F. Palesi, A. De Rinaldis, P. Vitali, et al, Specific patterns of white matter alterations help distinguishing Alzheimer's and Vascular Dementia. *Front. Neurosci.* 2018; 12 (274):1–14.
 52. G. Castellazzi, M. G. Cuzzoni, M. Cotta Ramusino, et al, A machine learning approach for the differential diagnosis of Alzheimer and vascular dementia fed by MRI selected features. *Front. Neuroinformatics* 2020; 14:25. doi: 10.3389/fninf.2020.00025

Correspondence:

Alfredo Costa

Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia

E-mail: alfredo.costa@mondino.it