

Malattia di Alzheimer: Criteri Diagnostici

Gioacchino Tedeschi

INFOGRAPHIC

The global impact of dementia

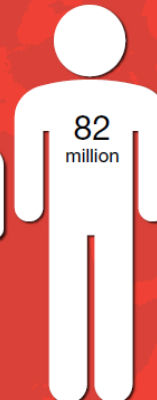


Around the world,
there will be one new case
of dementia
**every
3 seconds**

50 million people worldwide are
living with dementia in 2018.
This number will more than
**triple to 152
million by 2050**



2018



2030



2050



2018

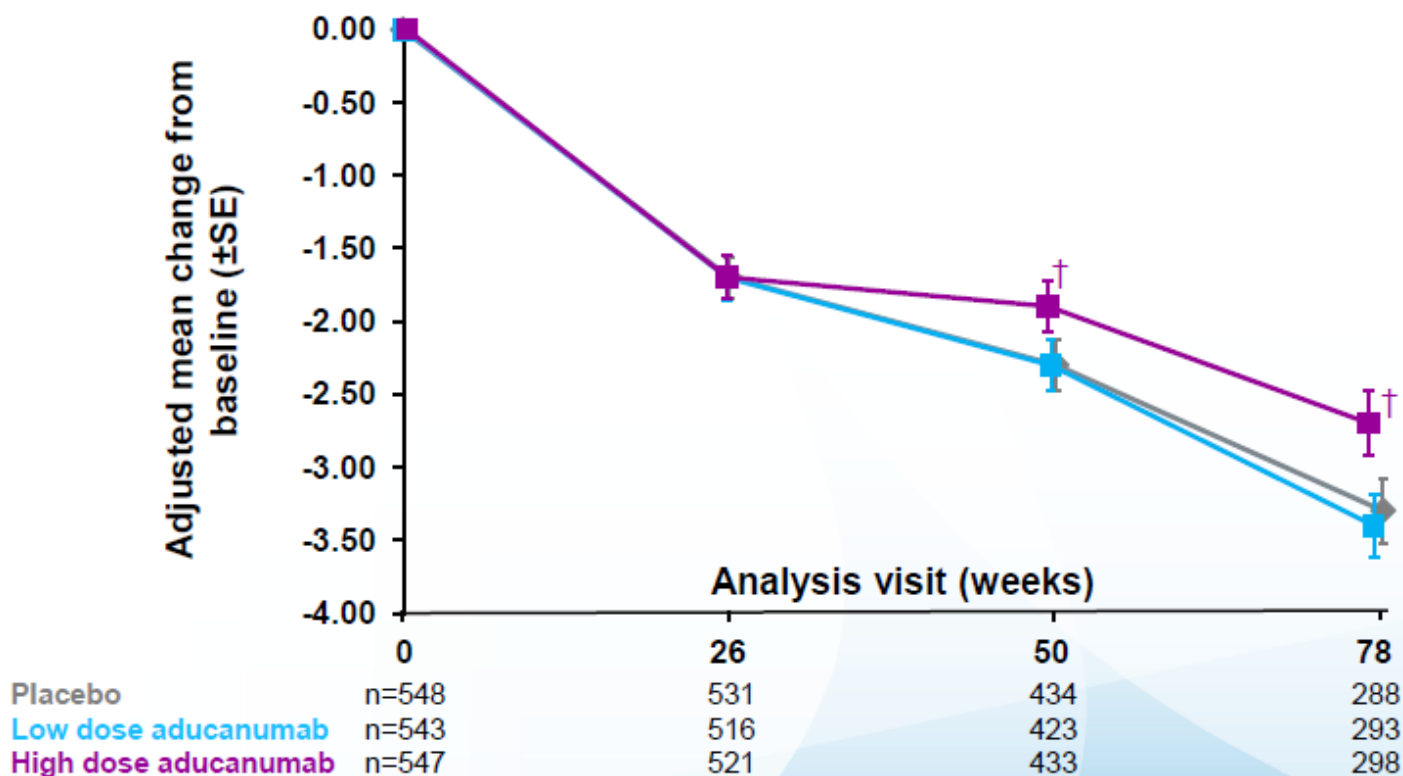


2030

The total estimated
worldwide cost of dementia
in 2018 is US\$1 trillion.
This figure will rise to

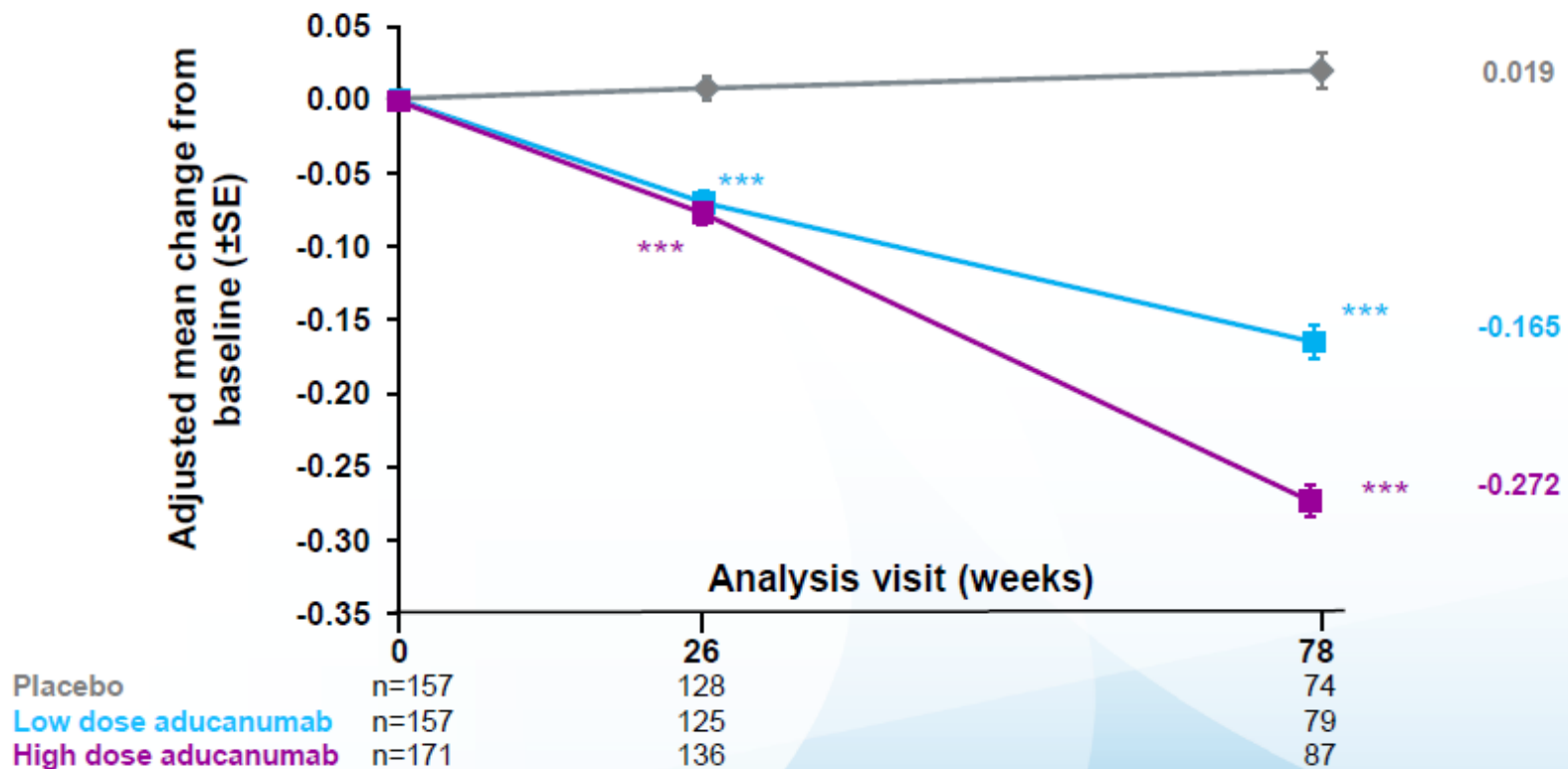
**US\$ 2 trillion
by 2030**

EMERGE: Longitudinal change from baseline in MMSE



ITT population. [†]p<0.1 and ≥ 0.05 compared with placebo (nominal). Values at each time point were based on an MMRM model, with change from baseline in MMSE as the dependent variable and with fixed effects of treatment group, categorical visit, treatment-by-visit interaction, baseline MMSE, baseline MMSE by visit interaction, Alzheimer's disease symptomatic medication use at baseline, region, and laboratory ApoE $\epsilon 4$ status. ApoE, apolipoprotein E; ITT, intent to treat; MMRM, mixed model for repeated measure; MMSE, Mini Mental State Examination; SE, standard error.

EMERGE: Longitudinal change from baseline in amyloid PET SUVR



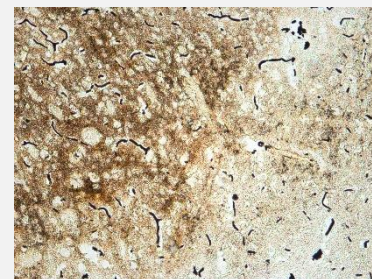
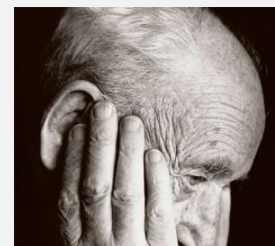
¹⁸F-florbetapir amyloid PET analysis population. ***p<0.0001 compared with placebo (nominal). Values at each time point were based on an MMRM model, with change from baseline in MMSE as the dependent variable and with fixed effects of treatment group, categorical visit, treatment-by-visit interaction, baseline SUVR, baseline SUVR by visit interaction, baseline MMSE, Alzheimer's disease symptomatic medication use at baseline, region, and laboratory ApoE ε4 status. ApoE, apolipoprotein E; MMRM, mixed model for repeated measure; MMSE, Mini Mental State Examination; PET, positron emission tomography; SE, standard error; SUVR, standardized uptake value ratio.

Definition of AD

L'AD è stata originariamente definita come un'entità clinico-patologica che è diagnosticata:

in vita come possibile o probabile AD
(sindromi cliniche senza verifica
neuropatologica),

mediante autopsia come AD definito (AD
neuropathologic changes).



1984 Neurology

**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**

Guy McKhann, MD; David Drachman, MD; Marshall Folstein, MD; Robert Katzman, MD;
Donald Price, MD; and Emanuel M. Stadlan, MD

2007 Lancet
Neurology

**Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease:
revising the NINCDS-ADRDA criteria**

Bruno Dubois, Howard H Feldman*, Claudia Jacova, Steven T DeKosky, Pascale Barberger-Gateau, Jeffrey Cummings, André Delacourte,
Douglas Galasko, Serge Gauthier, Gregory Jicha, Kenichi Meguro, John O'Brien, Florence Pasquier, Philippe Robert, Martin Rossor, Steven Salloway,
Yaakov Stern, Pieter J Visser, Philip Scheltens*

2010 Lancet
Neurology

Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon

*Bruno Dubois, Howard H Feldman, Claudia Jacova, Jeffrey L Cummings, Steven T DeKosky, Pascale Barberger-Gateau, André Delacourte,
Giovanni Frisoni, Nick C Fox, Douglas Galasko, Serge Gauthier, Harald Hampel, Gregory A Jicha, Kenichi Meguro, John O'Brien, Florence Pasquier,
Philippe Robert, Martin Rossor, Steven Salloway, Marie Sarazin, Leonardo C de Souza, Yaakov Stern, Pieter J Visser, Philip Scheltens*

2011
Alzheimer's
&
Dementia

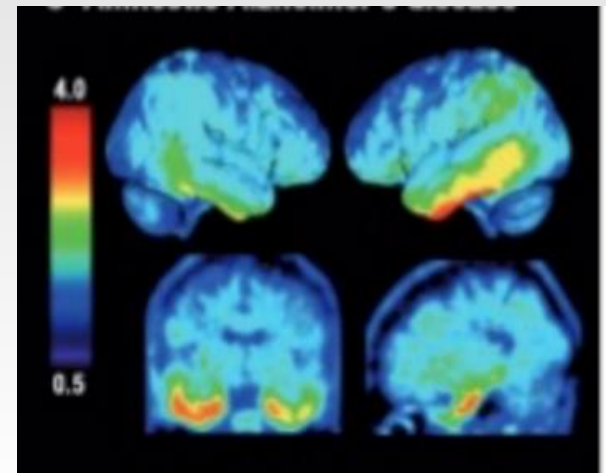
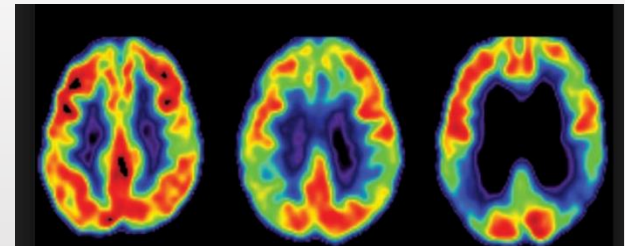
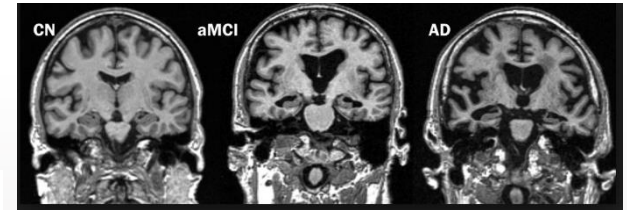
**The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease:
Recommendations from the National Institute on Aging and
the Alzheimer's Association workgroup**

Guy M. McKhann^{a,b,*}, David S. Knopman^c, Howard Chertkow^{d,e}, Bradley T. Hyman^f,
Clifford R. Jack, Jr.^g, Claudia H. Kawas^{h,i,j}, William E. Klunk^k, Walter J. Koroshetz^l,
Jennifer J. Manly^{m,n,o}, Richard Mayeux^{m,n,o}, Richard C. Mohs^p, John C. Morris^q,
Martin N. Rossor^r, Philip Scheltens^s, Maria C. Carillo^t, Bill Thies^t, Sandra Weintraub^{u,v},
Creighton H. Phelps^w

Neuropathology and AD biomarkers

L'esame neuropatologico è lo standard per definire la malattia di Alzheimer come una malattia unica tra le varie che possono portare alla demenza.

Esistono biomarcatori validati ampiamente usati (BM) - proxy per le alterazioni neuropatologiche dell'AD.



	Abnormality	Pathology
MRI		
Regional anatomy	Decreased volume of hippocampus and other temporal lobe structures	Tissue loss and neurodegeneration
PET		
¹⁸ F-fluorodeoxyglucose PET	Decreased uptake in posterior cingulate-precuneus and temporoparietal cortex	Glucose hypometabolism and neurodegeneration
¹¹ C-PiB and fluorinated tracers for amyloid PET*	Increased cortical retention	Deposition of β -amyloid in the cortex
CSF measures		
A β 42 or A β 42:A β 40	Decreased concentration or ratio	Abnormal metabolism of β -amyloid
Total tau and hyperphosphorylated tau	Increased concentration	Neuronal damage and accumulation of tau pathology; hyperphosphorylated tau is more specific for Alzheimer's disease neurodegeneration

Tau-PET is still under development and, therefore, is not included. PiB=Pittsburgh compound. A β =fibrillar β -amyloid.

*Using tracers such as florbetapir, flutemetamol, and florbetaben.

Table 1: Biomarkers for the diagnosis of Alzheimer’s disease

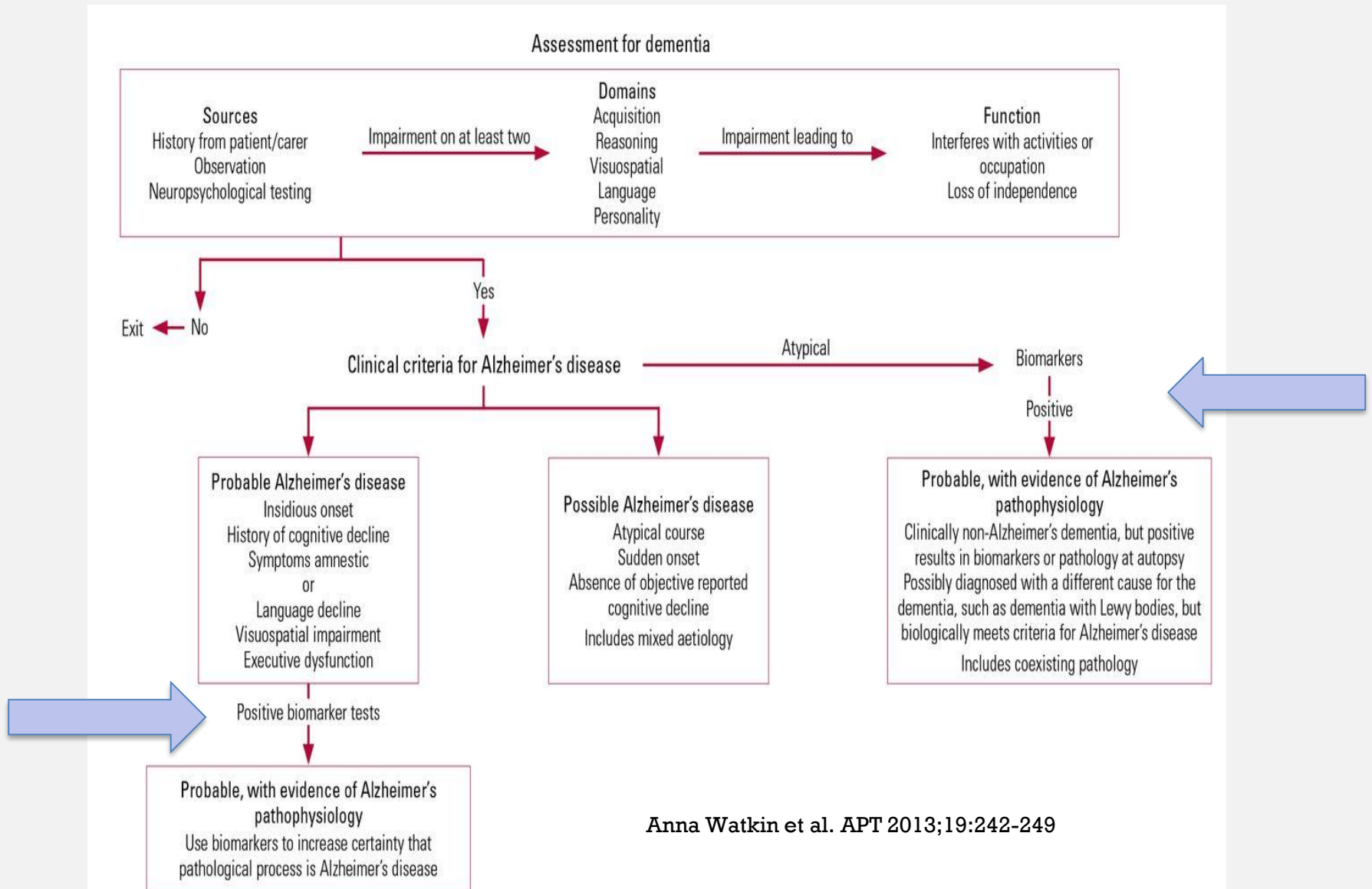
Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease

Clifford R. Jack, Jr.^{a,*}, Marilyn S. Albert^b, David S. Knopman^a, Guy M. McKhann^b,
Reisa A. Sperling^c, Maria C. Carrillo^d, Bill Thies^d, Creighton H. Phelps^e

4. Relevance to clinical practice

The recommendations of the three working groups differ in terms of current relevance to clinical practice. The core clinical criteria of the recommendations regarding AD dementia and MCI because of AD are intended to guide diagnosis in the clinical setting. However, the recommendations of the preclinical AD workgroup are intended purely for research purposes, and do not have any clinical utility at this time.

Flow chart representation of the diagnostic criteria for Alzheimer's disease



Anna Watkin et al. APT 2013;19:242-249

FIG 4 Flow chart representation of the new diagnostic criteria for Alzheimer's disease.

Toward a biological definition of AD

Per scoprire interventi che prevengono o ritardano l'insorgenza iniziale dei sintomi, è obbligatoria una definizione della malattia basata sulla biologia.

Gli interventi *disease modifying* devono mirare a obiettivi definiti biologicamente.

Pertanto, una diagnosi adatta per studi osservazionali e/o interventistici dovrebbe essere fondata su una definizione di AD basata biologicamente.

From 2011 NIA-AA Guidelines to 2018 NIA-AA research framework

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

Reisa A. Sperling^{a,*}, Paul S. Aisen^b, Laurel A. Beckett^c, David A. Bennett^d, Suzanne Craft^e,
Anne M. Fagan^f, Takeshi Iwatsubo^g, Clifford R. Jack, Jr.^h, Jeffrey Kayeⁱ, Thomas J. Montine^j,
Denise C. Park^k, Eric M. Reiman^l, Christopher C. Rowe^m, Eric Siemersⁿ, Yaakov Stern^o,
Kristine Yaffe^p, Maria C. Carrillo^q, Bill Thies^q, Marcelle Morrison-Bogorad^r, Molly V. Wagster^r,
Creighton H. Phelps^r



Alzheimer's & Dementia 14 (2018) 535-562

Alzheimer's
&
Dementia

2018 National Institute on Aging—Alzheimer's Association (NIA-AA) Research Framework

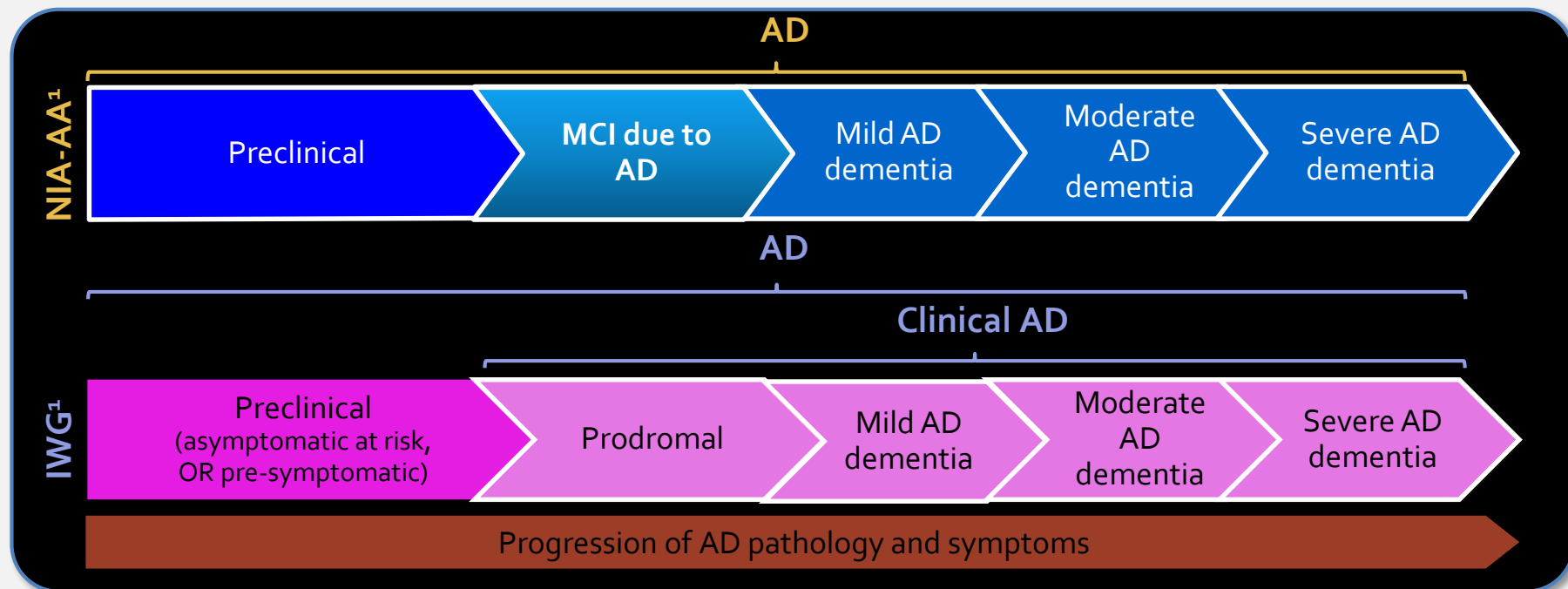
NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition
of Alzheimer's disease

Clifford R. Jack, Jr.^{a,*}, David A. Bennett^b, Kaj Blennow^c, Maria C. Carrillo^d, Billy Dunn^e,
Samantha Budd Haeberlein^f, David M. Holtzman^g, William Jagust^h, Frank Jessenⁱ,
Jason Karlawish^j, Enchi Liu^k, Jose Luis Molinuevo^l, Thomas Montine^m, Creighton Phelpsⁿ,
Katherine P. Rankin^o, Christopher C. Rowe^p, Philip Scheltens^q, Eric Siemers^r,
Heather M. Snyder^d, Reisa Sperling^s

Contributors[†]: Cerise Elliott, Eliezer Masliah, Laurie Ryan, and Nina Silverberg

Il *Framework* del 2018 dovrebbe essere considerato un'evoluzione naturale delle raccomandazioni precliniche di AD del NIA-AA 2011 basate sul concetto che l'AD, identificato dai biomarker o dai marcatori di imaging, può esistere in assenza di sintomi.

Clinical “Research” diagnostic criteria



1. Morris JC et al. *J Intern Med* 2014; 275:204–213; 2. Jack Jr CR et al. *Neurology* 2016;87:539–547

A β , amyloid-beta; AD, Alzheimer's Disease; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, fluorodeoxyglucose; IWG, International Working Group; MCI, mild cognitive impairment; MRI, magnetic resonance imaging;

NIA-AA, National Institute on Aging–Alzheimer's Association; PET, positron emission tomography; p-Tau, phosphorylated-Tau; t-Tau, total-Tau

GUIDELINES PRINCIPLES FOR UPDATING 2011 NIA-AA

I- l'obiettivo generale era quello di creare un quadro per definire e rappresentare la malattia in tutto il suo spettro.

II- queste raccomandazioni dovrebbero essere espresse come un **"framework di ricerca"**, NON come criteri diagnostici o linee guida: non sono intese per la pratica clinica generale e devono essere esaminate e se necessario modificate approfonditamente prima di essere adottate nella pratica clinica generale.

III- il **framework di ricerca** deve funzionare in due contesti principali: studi di coorte osservazionali e prove interventistiche.

From a clinical-pathological/BIOMARKER construct to a BIOMARKERs construct

L'approccio tradizionale per integrare le BM nei modelli di AD iniziava con i sintomi clinici del paziente, che appaiono relativamente tardi nella malattia, e ha lavorato a ritroso per correlare i sintomi con i reperti di BM.

Il framework di ricerca clinica raccomanda un approccio diverso, in cui i cambiamenti neuropatologici rilevati dalle BM definiscono la malattia.

An evolution in thinking about BIOMARKERS

- Gli studi di comparazione tra imaging e autopsia hanno stabilito che il reperto PET amiloide è un surrogato valido per l'Amiloide
- E' ampiamente accettato che l'Amiloide CSF sia un valido indicatore dello stato patologico anormale associato all'amiloidosi cerebrale

- Al contrario, ulteriori ricerche hanno evidenziato il fatto che le **misure di neurodegenerazione o danno neuronale** che sono comunemente utilizzate nella ricerca di AD - MRI, FDG PET, CSF totale tau (T-Tau) - non sono ALTAMENTE specifiche per l'AD, ma piuttosto sono indicatori affidabili di danno il quale può derivare da una varietà di eziologie, anche se deve essere riconosciuto che ci sono modelli prototipici in diverse entità
- È inoltre sempre più riconosciuto che la neurodegenerazione / lesione si verifica anche in condizioni non AD, specialmente negli anziani.

Un'ulteriore limitazione delle raccomandazioni NIA-AA del 2011 era che i BIOMARKER erano raggruppati in due sole categorie, la amiloide e la neurodegenerazione tau correlata, così la tauopatia e la neurodegenerazione erano collocate nella stessa categoria di biomarker.

AT(N) classification provides a solution to this problem.

AD BMs GROUPs – AT(N) classification

Table 1

AT(N) biomarker grouping

A: Aggregated A β or associated pathologic state

CSF A β_{42} , or A β_{42} /A β_{40} ratio

Amyloid PET

A: BMs of Amyloid plaques

T: Aggregated tau (neurofibrillary tangles) or associated pathologic state

CSF phosphorylated tau

Tau PET

T: BMs of fibrillar Tau

(N): Neurodegeneration or neuronal injury

Anatomic MRI

FDG PET

CSF total tau

N: BMs of neurodegeneration

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

NOTE. See section 9.4 for explanation of (N) notation.

BMs PROFILEs and CATEGORIES

Table 2
Biomarker profiles and categories

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

Alzheimer's
continuum

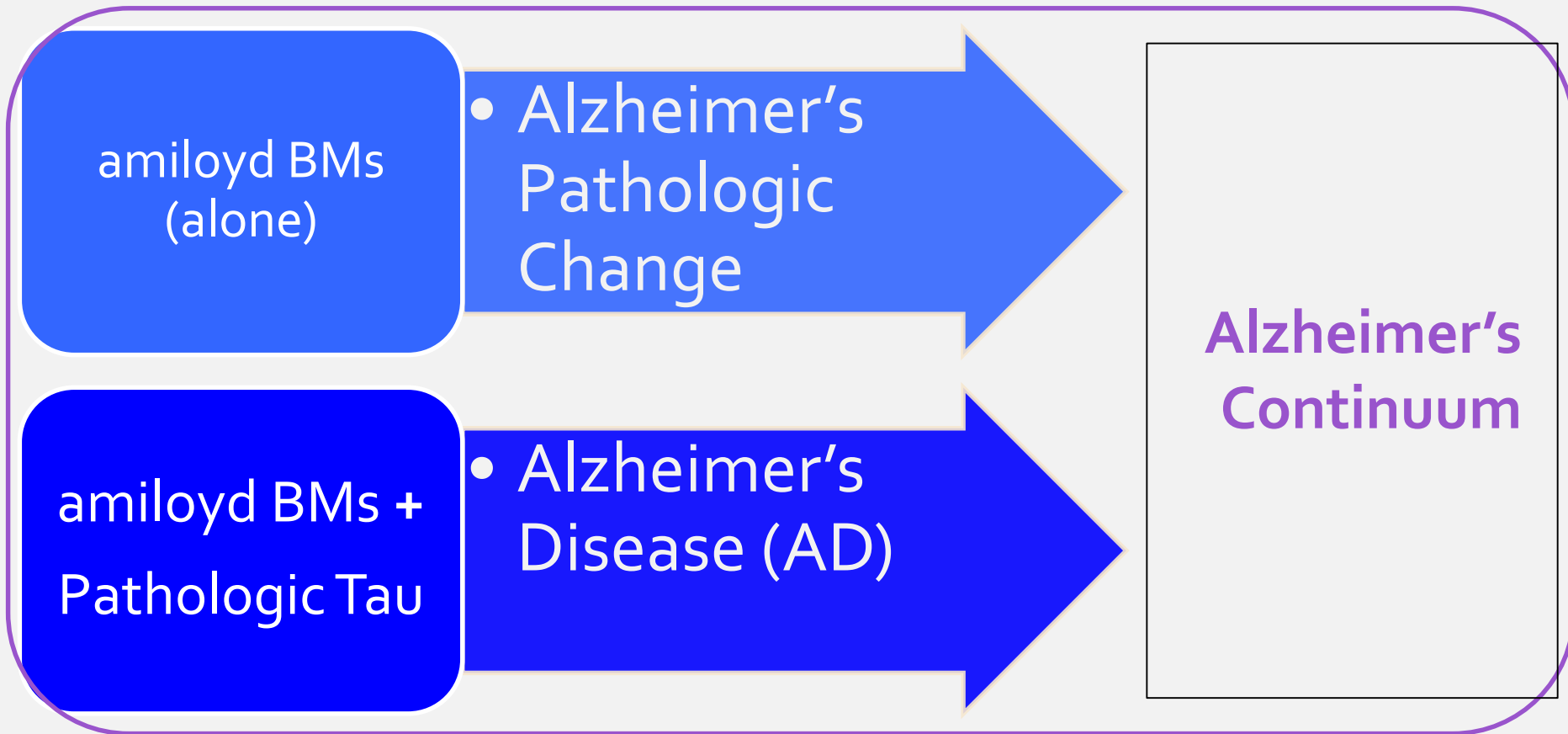
L'aggiunta di un cut off normale (+) / anormale (-) per ogni gruppo di BMs AT (N) risulta in 8 diversi "Profili biomarcatori".

Ogni individuo può essere inserito in una delle 3 categorie generali «BM»:

AD BMs normali

**Continuum di Alzheimer
(alterazione patologica di
Alzheimer e AD)**

Cambiamenti patologici non AD.



- Il nuovo framework mira a determinare se un individuo è o meno nel continuum del morbo di Alzheimer.
- I BM tau patologici determinano se qualcuno che si trova nel continuum del morbo di Alzheimer ha AD.
- Le lesioni neurodegenerative / neuronali (N) sono usate solo per la gravità dello stadio, NON per definire la presenza del continuum dell'Alzheimer.

Staging severity by BMs

- Il rischio di declino cognitivo a breve termine aumenta costantemente con il peggioramento dei biomarcatori (N), e questo può essere vero anche per i biomarcatori tau.
- Un approccio a tre range può essere utile laddove i 3 intervalli sono definiti da 2 cut off, uno intermedio e l'altro più conservativo.
- Se questi 3 intervalli sono etichettati - chiaramente normale (0), - intermedio (1), - e chiaramente anormale (2), un profilo BM a due livelli potrebbe apparire A₂T₁ (No), A₂T₂ (N)₂, e così via.

- Il sistema AT (N) non implica uno specifico ordine di eventi né implica causalità.
- Si tratta di un sistema che raggruppa BM e classifica i partecipanti a studi clinici sulla base dei profili di BM.

COGNITIVE STAGING:

- Come le BM, anche la performance cognitiva esiste su un continuum.
- Nelle linee guida NIA-AA 2011, la stadiazione cognitiva era implicita piuttosto che esplicita: sono stati pubblicati 3 documenti diversi che descrivono l'AD preclinico, la MCI e la demenza dovuta all'AD.
- Nel contesto attuale la nozione di entità separate è stata superata

COGNITIVE STAGING

Syndromic staging

Numeric staging

SYNDROMIC CLINICAL STAGING

Table 3

Syndromal staging of cognitive continuum: Applicable to all members of a research cohort independent from biomarker profiles

a) CU

b) MCI

c) Dementia

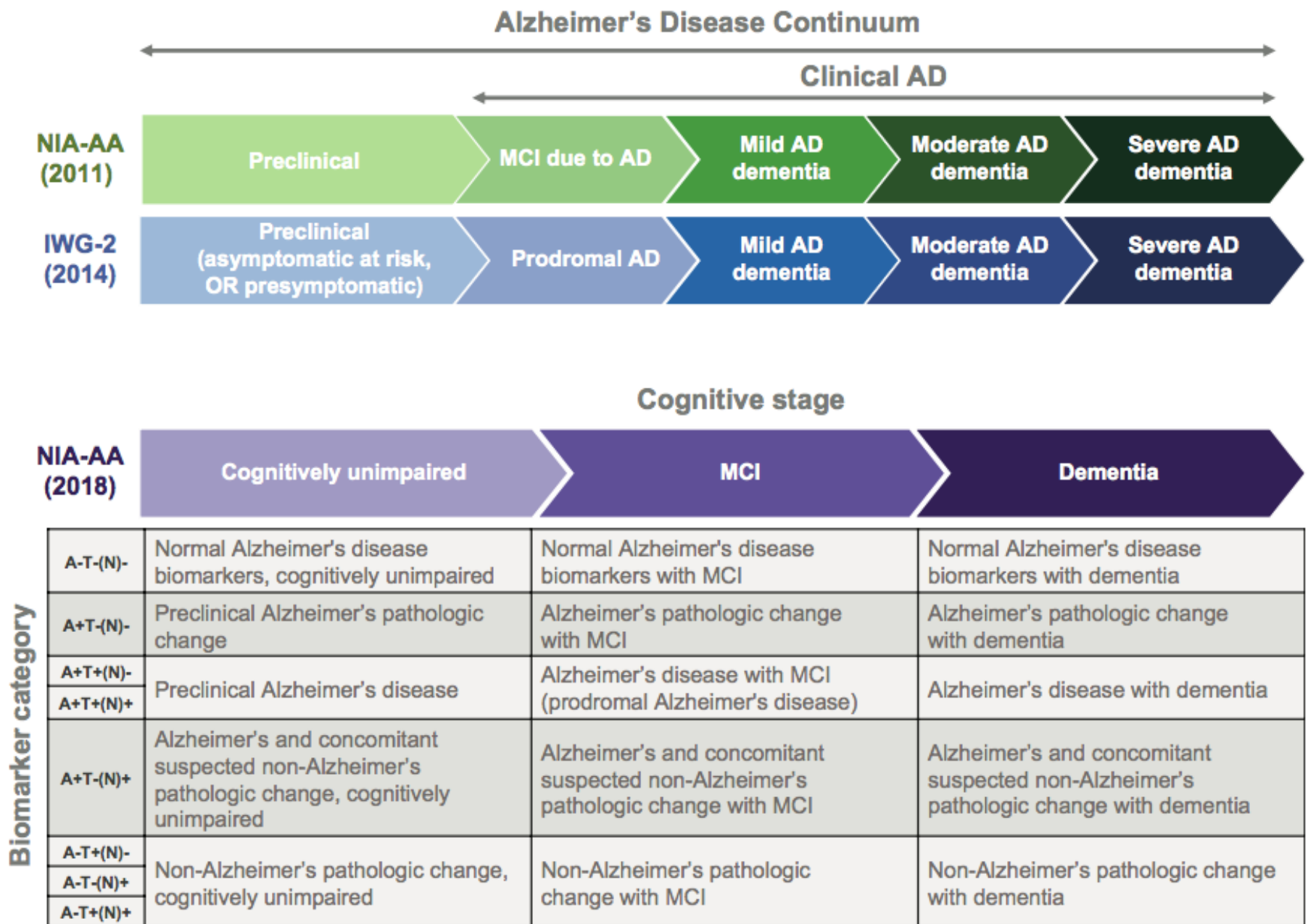


Fig. 2: Frameworks defining the stages of Alzheimer's disease^{2,14}

Ogni partecipante alla ricerca ha sia un profilo BM che uno stadio cognitivo.

Table 4

Descriptive nomenclature: Syndromal cognitive staging combined with biomarkers

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

- ▶ Il profilo BM e la stadiazione cognitiva rappresentano fonti di informazione indipendenti:
- ▶ Per un dato stato cognitivo, nella popolazione saranno presenti diversi profili di BM;
- ▶ Allo stesso modo, diversi livelli cognitivi possono essere presenti nella popolazione tra le persone con lo stesso profilo BM.

Risk of short-term cognitive decline based on BM profile and syndromal cognitive stage

		Syndromal Cognitive Stage		
Biomarker Profile		Cognitively unimpaired	MCI	dementia
	A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	normal AD biomarkers, cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI (Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺			

Non-Alzheimer's continuum profiles are not included in table because the risk associated with different combinations of T+(N)-, T+(N)+, T-(N)+ among A- individuals has not been established

☐ rate of short term clinical progression expected to be low
☒ rate of short term clinical progression expected to be high

Una gravità maggiore di gruppi anormali AT (N) (vale a dire, stadio patologico più severo) indica un rischio maggiore di declino cognitivo a breve termine, e lo stadio cognitivo fornisce ulteriori informazioni indipendenti sul rischio di declino cognitivo futuro

NUMERIC CLINICAL STAGING

- Evita le tradizionali etichette sindromiche ed è applicabile solo a chi è incluso nel continuum della Malattia di Alzheimer.
- Un'applicazione utile prevista per questo schema di stadiazione è la sperimentazione interventistica.

Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease

FDA stage	Description	Presumed corresponding research diagnosis
Stage 1	"Patients with characteristic pathophysiologic changes of AD but no evidence of clinical impact"	Early preclinical AD
Stage 2	"Patients with characteristic pathophysiologic changes of AD and subtle detectable abnormalities on sensitive neuropsychological measures, but no functional impairment"	Late preclinical AD
Stage 3	"Patients with characteristic pathophysiologic changes of AD, subtle or more apparent detectable abnormalities on sensitive neuropsychological measures, and mild but detectable functional impairment"	Mild cognitive impairment (MCI) due to AD/prodromal AD
Stage 4, 5, 6	"Patients with overt dementia...Stages 4, 5, and 6, corresponding with mild, moderate, and severe dementia"	Mild, moderate, severe AD dementia

Quotes are from FDA guidance "Early Alzheimer's Disease: Developing Drugs for Treatment" (2018)
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM596728.pdf>

Table 6
Numeric clinical staging—Applicable only to individuals in the Alzheimer's continuum

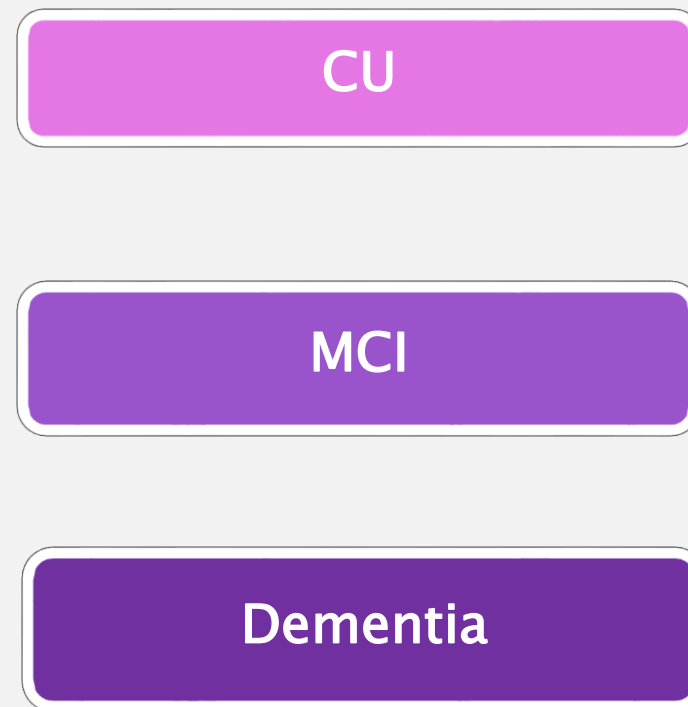
NUMERIC CLINICAL STAGING



Earliest detectable clinical consequence of the Alzheimer's continuum, similar to stage 3 preclinical AD in the 2011 NIA-AA guidelines.

VS

SYNDROMIC CLINICAL STAGING



A streamline nomenclature for patients in the Alzheimer's continuum

- In this shorthand naming scheme, the 4 Alzheimer's continuum BMs profiles are labelled **a-d**:

a) A+T-(N)-

b) A+T+(N)-

c) A+T+(N)+

d) A+T-(N)+

Alzheimer's pathologic change
Alzheimer's disease
Alzheimer's disease
Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change

Thus, individuals can be fully described by a single number/letter combination denoting numeric clinical stage & BMs profile, i.e. **(Stage)1a, (Stage)2c, etc.**

FLEXIBILITY to incorporate new BIOMARKERS

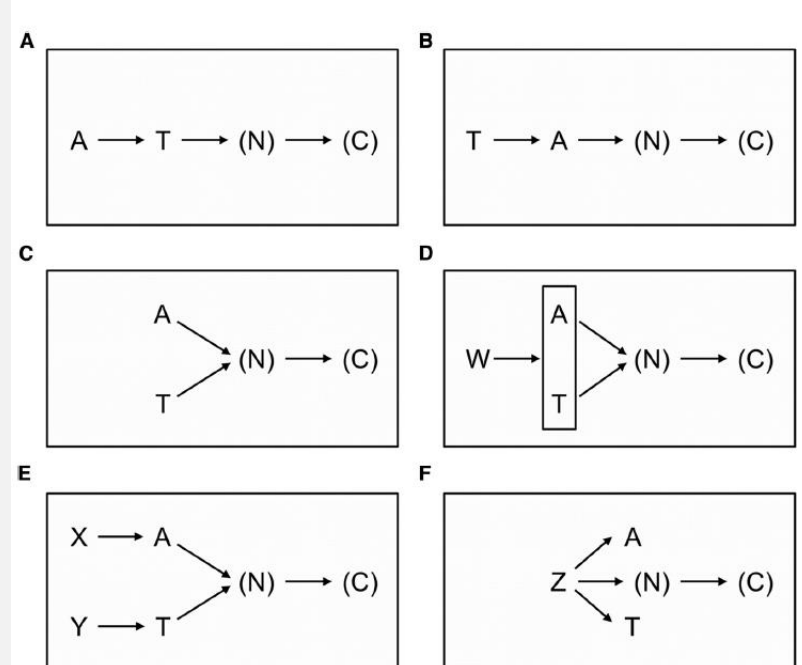
- Proteinopatie TDP₄₃ e alfa sinucleina, microinfarti, sclerosi ippocampale e grani argirofili possono comparire da soli, o più frequentemente insieme alle alterazioni patologiche di AD, tuttavia BM validate non sono attualmente disponibili per loro.
- Lo schema AT (N) BM è espandibile per incorporare nuovi BIOMARKER.

BEYOND ATN

- La notazione ATX (N) potrebbe essere utile per concettualizzare l'incorporazione di nuovi gruppi di BM, dove X rappresenta una matrice di BM che potrebbero diventare disponibili in futuro (cioè V per vascolare, S per alfa-sinucleina, I per infiammazione, C per insufficienza colinergica e così via).
- Ad esempio, la catena leggera di neurofilamento (CSF o plasma) o neurogranina sarà probabilmente aggiunta al gruppo (N).

HYPOTHESIS TESTING using the research framework

- Il framework è una piattaforma flessibile per generare e testare ipotesi riguardanti le interazioni tra diversi processi patologici denotati da BM e sintomi cognitivi.



CONCLUSIONS and FUTURE DIRECTIONS

- ▶ Il campo della malattia di Alzheimer è in rapida evoluzione e i criteri di ricerca saranno presto o tardi utilizzati in contesti clinici
- ▶ Il quadro di ricerca NIA-AA definisce l'AD biologicamente, mediante cambiamento neuropatologico o BIOMARKER, e tratta il deterioramento cognitivo come un sintomo / segno della malattia piuttosto che per definire la malattia.
- ▶ Questo approccio dovrebbe migliorare gli sforzi per comprendere sia la biologia dell'AD che l'eziologia multifattoriale della demenza.
- ▶ La nozione di fornire un linguaggio comune con cui i ricercatori e i medici possono comunicare è importante.

CONCLUSIONS and FUTURE DIRECTIONS

- ▶ Gli attuali biomarcatori utilizzati nella ricerca sull'AD sono costosi o invasivi.
- ▶ Nuove tecniche di analisi biochimica ultrasensibile possono consentire la misurazione di piccole quantità di proteine specifiche del cervello in campioni di sangue (cioè, proteina leggera di neurofilamento, plasma tau, plasma Ab).
- ▶ In futuro, BIOMARKERS plasmatici meno invasivi / costosi e le informazioni genetiche, cliniche e demografiche giocheranno probabilmente un ruolo importante nella selezione dell'individuo per test BM più costosi / invasivi.

Grazie per l'attenzione