



UNIMORE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE, MATERNO-INFANTILI E
DELL'ADULTO**

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Struttura Complessa di Medicina Nucleare

**PET AMILOIDE E UTILITÀ DELLA SCALA CENTILOID
NEI PAZIENTI CON MCI:
ESPERIENZA RETROSPETTIVA DI UN CENTRO
OSPEDALIERO UNIVERSITARIO**

Relatore:

Dott. STEFANO PANAREO

Tesi di Laurea di:

COSTANTINI MARIA

Correlatore:

Prof.ssa ANNARITA PECCHI

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

Sommario

1	Introduzione	5
1.1.	Demenze	5
1.1.1.	Storia	5
1.1.2.	Definizione	5
1.1.3.	Epidemiologia	6
1.1.4.	Classificazione	7
1.1.5.	Valutazione clinica	8
1.2.	Malattia di Alzheimer	10
1.2.1.	Definizione e storia	10
1.2.2.	Epidemiologia	10
1.2.3.	Fattori di Rischio.....	11
1.2.4.	Patogenesi	12
1.2.5.	Presentazione clinica: forma tipica	14
1.2.6.	Presentazione clinica: forme atipiche	15
1.2.7.	Criteri diagnostici.....	16
1.2.8.	Nuovi scenari di trattamento	23
1.3.	MCI	26
1.3.1.	Definizione	26
1.3.2.	MCI dovuto a malattia di Alzheimer.....	27
1.3.3.	Valutazione clinica	28
1.4.	PET Amiloide.....	30
1.4.1.	Principi di funzionamento	30
1.4.2.	Radiofarmaci	32
1.4.3.	Indicazioni.....	34
1.4.4.	Biomarcatori a confronto: CSF vs PET Amiloide	36
1.4.5.	Oltre l'AD: diagnosi differenziale in medicina nucleare	38
1.5.	La scala Centiloid.....	39
1.5.1.	Premesse.....	39
1.5.2.	Principi di funzionamento	40
1.5.3.	Interpretazione	42

1.5.4.	Ruolo della scala Centiloid nei trattamenti per l'AD.....	44
2	Obiettivo dello studio	47
3	Materiali e Metodi.....	49
3.1.	Disegno dello studio e popolazione	49
3.2.	Raccolta dei dati.....	49
3.2.1.	Acquisizione e refertazione immagini PET	50
3.2.2.	Quantificazione del carico amiloideo	53
3.3.	Analisi statistica	54
4	Risultati.....	56
4.1.	Analisi descrittiva del campione	56
4.2.	Valutazione 1: Modifica indirizzo diagnostico con PET amiloide... 58	
4.3.	Valutazione 2: Accuratezza diagnostica della PET amiloide	59
4.4.	Valutazione 3: concordanza Centiloid - lettura visiva	61
4.5.	Valutazione 4: Carico amiloideo tra fenotipi AD.....	62
4.6.	Valutazione 5: Carico amiloideo e punteggio MMSE	64
4.1.	Valutazione 6: Distribuzione regionale del carico amiloideo	66
5	Discussione.....	69
5.1.	Impatto diagnostico e accuratezza della PET amiloide.....	69
5.2.	La quantificazione Centiloid come strumento integrativo.....	70
5.3.	Distribuzione regionale del tracciante.....	71
5.4.	Limiti dello studio	72
6	Conclusioni	73
7	Prospettive future.....	74
8	Bibliografia	76

ABSTRACT

Introduzione: La diagnosi della malattia di Alzheimer (AD) si fonda in modo crescente sui marcatori biologici, tra cui la PET amiloide, che consente la rilevazione in vivo delle placche di beta-amiloide. Il suo ruolo è divenuto centrale con l'avvento delle terapie modificanti la malattia (DMT), che richiedono una quantificazione oggettiva del carico amiloide. In questo contesto si inserisce la scala Centiloid (CL), che esprime il carico amiloide in un'unità di misura universale e confrontabile, superando il limite storico della variabilità inter-tracciante.

Obiettivi: Indagare, con approccio retrospettivo, il contributo della PET amiloide al percorso diagnostico dei pazienti con deficit cognitivo nella realtà del centro ospedaliero universitario di Modena, e valutare l'utilità integrativa della quantificazione Centiloid, non disponibile al momento dell'esame. In particolare, sono stati analizzati l'impatto della PET sull'indirizzo diagnostico iniziale e la sua accuratezza, la concordanza tra lettura visiva e quantificazione, il confronto del carico amiloide tra i fenotipi diagnostici, la relazione tra Centiloid e compromissione cognitiva, e la distribuzione regionale della captazione nelle aree corticali di interesse.

Metodi: Studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico su 60 pazienti con deficit cognitivo sottoposti a PET amiloide tra il 2019 e il 2025. Ciascun esame è stato classificato qualitativamente da un medico nucleare esperto e quantificato a posteriori in scala Centiloid. Data la distribuzione non normale di molte variabili e la ridotta numerosità di alcuni sottogruppi, sono stati impiegati test non parametrici (Mann-Whitney per i confronti tra gruppi, correlazione di Spearman per le associazioni); l'accuratezza diagnostica è stata valutata mediante matrice di confusione.

Risultati: Dei 60 pazienti inclusi 44 (73,3%) presentavano un fenotipo dubbio alla prima osservazione. La PET ha modificato l'indirizzo diagnostico iniziale in 45 pazienti su 60 (75%). Assumendo come gold standard l'assetto amiloide atteso dalla diagnosi definitiva, ha mostrato sensibilità del 96% e specificità del 100% (entrambe 100% nelle forme dubbie). La quantificazione Centiloid è risultata pressoché completamente concordante con la lettura visiva. Il carico amiloide è risultato

comparabile tra AD tipica e forme di AD atipiche (bvAD, lvPPA, PCA), mentre la bvAD ha mostrato un carico significativamente inferiore rispetto all'AD tipica (mediana 44,6 vs 75,8 CL; $p=0,024$). È inoltre emersa un'associazione inversa forte tra carico amiloideo e MMSE alla prima osservazione nei pazienti con AD tipica e atipica ($\rho = -0,609$; $p < 0,001$) e nel sottogruppo AD atipica ($\rho = -0,773$; $p = 0,002$). L'analisi della distribuzione regionale dei SUVR ha evidenziato nell'AD tipica valori più elevati nel cingolo posteriore, seguito da cingolo anteriore e precuneo rispetto alle altre regioni di interesse.

Conclusioni: Nella pratica clinica di un centro ospedaliero universitario, la PET amiloide si è confermata uno strumento diagnostico affidabile, con un ruolo di rilievo nell'orientamento del percorso clinico. La quantificazione Centiloid, pur ricoprendo un ruolo secondario sul piano puramente diagnostico, si conferma un utile strumento integrativo e assume un significato cruciale nella prospettiva delle nuove terapie disease-modifying, quale unica metodica in grado di documentare in vivo la clearance dei depositi di β -amiloide e di contribuire alla stratificazione e al monitoraggio dei pazienti trattati.

1 Introduzione

1.1. Demenze

1.1.1. Storia

Il termine demenza deriva dalla parola latina *dèmens* che letteralmente significa “uscito di mente” ed è stata utilizzata per la prima volta da Celso nel 20 d.C. Durante il medioevo fino al Settecento l’uso clinico della parola demente è rimasto ristretto all’ambito sociale con il prevalente significato dispregiativo. Nel 1838 lo psichiatra francese J.E. Esquirol definì la demenza come il quadro clinico caratterizzato da perdita della memoria, della capacità di giudizio e dell’attenzione (Angelini&Battistin,2022).

Oggi, il riferimento nosologico per la classificazione delle demenze è rappresentato da due sistemi principali: il primo è contenuto nel Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, giunto alla sua quinta edizione riveduta (DSM-5), in cui il termine "demenza" è stato sostituito con quello di Disturbo Neurocognitivo Maggiore, scelta terminologica che riflette l'intenzione di adottare un linguaggio meno stigmatizzante e maggiormente descrittivo della condizione clinica sottostante (Association, 2014). Parallelamente, la International Classification of Diseases nella sua undicesima revisione (ICD-11), attualmente in vigore, colloca la demenza nell'ambito dei Disturbi Neurocognitivi (blocco 6D8), mantenendo il termine "demenza" (WHO, 2022) .

1.1.2. Definizione

La demenza è un disturbo acquisito e a decorso solitamente progressivo caratterizzato da un declino che coinvolge uno o più domini cognitivi: apprendimento e memoria, linguaggio, funzioni esecutive, attenzione complessa, cognizione percettivo-motoria, cognizione sociale. (Larson, s.d.).

Secondo il DSM-5-TR, la diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Maggiore richiede la presenza di un declino cognitivo significativo rispetto a un precedente livello di funzionamento in uno o più dei domini cognitivi sopra citati. Tale declino deve essere basato sia sulla preoccupazione riferita dall'individuo, da un informatore attendibile o

dal clinico, sia su una compromissione sostanziale della performance cognitiva, preferibilmente documentata mediante test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, tramite altra valutazione clinica quantificata. Un criterio imprescindibile è che i deficit cognitivi interferiscano con l'indipendenza nelle attività della vita quotidiana, richiedendo assistenza nelle attività strumentali complesse, quali la gestione delle finanze o l'assunzione dei farmaci. Ai fini diagnostici è necessario escludere che i deficit si verifichino esclusivamente nel contesto di un episodio di delirium o che siano meglio spiegati da un altro disturbo mentale, come il disturbo depressivo maggiore o la schizofrenia.

Il manuale prevede inoltre la specificazione della presenza o assenza di disturbo comportamentale associato. In presenza di disturbo comportamentale si possono riscontrare sintomi psicotici, alterazioni del tono dell'umore, agitazione, apatia o altri sintomi comportamentali clinicamente significativi. Viene infine specificata la gravità del disturbo su tre livelli: lieve, quando le difficoltà riguardano le attività strumentali complesse della vita quotidiana come i lavori domestici o la gestione del denaro; moderato, quando la compromissione coinvolge le attività di base come l'alimentazione e la cura della persona; grave, quando il paziente si trova in condizione di piena dipendenza (Association, 2014).

1.1.3. Epidemiologia

Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2020 circa 55 milioni di persone vivevano con una diagnosi di demenza, con proiezioni che prevedono il raggiungimento di 78 milioni entro il 2030 e di 139 milioni entro il 2050 (WHO,2020).

Numerosi studi epidemiologici, anche in Italia, hanno dimostrato che la demenza interessa il 4-5% della popolazione sopra i 65 anni, raggiungendo una percentuale superiore al 20-30% negli ultraottantenni. Dopo i 60 anni d'età, la prevalenza della demenza aumenta in maniera esponenziale con l'età, raddoppiando ogni 5 anni. L'aumento dell'aspettativa di vita e la riduzione dei tassi di natalità nei Paesi sviluppati ha portato nell'arco degli ultimi anni a un invecchiamento della popolazione che rende la demenza un importante problema sanitario e sociale, in quanto la quantità e la

qualità di assistenza richiesta dal malato, comportano un altissimo coinvolgimento e utilizzo di risorse di ordine medico, sociale ed economico (Angelini & Battistin, 2022). In Italia, sulla base dei residenti al 1° gennaio 2023, l'ISS stima circa 1.127.000 casi di demenza nella fascia di età uguale o superiore ai 65 anni, cui si aggiungono circa 24.000 casi di demenza giovanile tra i 35 e i 64 anni (Istituto Superiore di Sanità, 2024). Questo dato riflette la struttura demografica del Paese: nel 2023, fra i paesi dell'Unione Europea, l'Italia è quello con il più alto valore dell'indice di vecchiaia, raggiungendo al 1° gennaio 2024, una quota di 199,8 anziani ogni cento giovani (ISTAT, 2024).

1.1.4. Classificazione

La demenza può essere causata da numerosi processi patologici. Si possono distinguere le demenze primarie, dovute a un processo degenerativo del SNC, dalle demenze secondarie a patologie del SNC o sistemiche.

Il quadro clinico delle diverse demenze è spesso caratteristico e utile a indirizzare la valutazione diagnostica del paziente, tuttavia, specialmente nelle fasi iniziali di malattia, non sempre è possibile una chiara distinzione (Angelini & Battistin, 2022).

Le condizioni neurodegenerative più comuni che causano demenza sono:

- Malattia di Alzheimer (AD), causa più frequente di demenza, il cui sintomo iniziale più comune è il deterioramento della memoria.
- Demenza con corpi di Lewy (DLB), caratterizzata da depositi anomali di alfa-sinucleina (corpi di Lewy) a livello intracitoplasmatico. Si distingue per la presenza di fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive ricorrenti, sintomi motori di tipo parkinsoniano, e disturbo comportamentale del sonno REM.
- Demenza frontotemporale (DFT), termine che comprende un gruppo clinicamente eterogeneo di forme di demenza non- Alzheimer, con esordio spesso prima dei 65 anni (Angelini & Battistin, 2022; Larson, s.d.). Si distinguono la *Variante comportamentale*, con sintomi comportamentali (come disinibizione, apatia o inerzia, comportamento perseverativo, stereotipato o compulsivo, iperoralità e cambiamenti alimentari) e declino prominente della

cognizione sociale e/o delle capacità esecutive e la *Variante linguistica* con declino prominente delle capacità linguistiche nella produzione del parlato, ricerca delle parole, denominazione degli oggetti, grammatica o comprensione delle parole (Association, 2014),

- Demenza nella malattia di Parkinson (PDD), in cui il disturbo si manifesta nel contesto di una malattia di Parkinson già stabilita (Association, 2014), differenziandosi per la sequenza temporale di comparsa dei sintomi motori rispetto a quelli cognitivi.

Possono essere associati alla demenza anche disturbi neurodegenerativi meno comuni, come la paralisi sopranucleare progressiva (PSP), la degenerazione corticobasale (CBD), l'atrofia multisistemica e la malattia di Huntington.

Le demenze non neurodegenerative possono essere reversibili, o la progressione può essere rallentata o arrestata, se la causa sottostante può essere identificata e trattata adeguatamente (Clarfield, 1988). La più comune di queste è la demenza vascolare, forma che abbraccia tutte le forme di deterioramento cognitivo riconducibili ad una eziopatogenesi vascolare (Angelini & Battistin, 2022). La demenza può avere più di una causa, soprattutto con il progredire della malattia e in particolare nelle persone anziane. Inoltre, patologie mediche e comorbidità che aggravano il deterioramento cognitivo sono comuni nei pazienti anziani affetti da demenza.

Tra le eziologie meno comuni si annoverano la demenza correlata all'alcol, l'encefalopatia traumatica cronica, l'idrocefalo normoteso, l'ematoma subdurale cronico e altre malattie del sistema nervoso centrale (ad esempio, malattie da prioni, infezione da HIV)(Larson, s.d.).

1.1.5. Valutazione clinica

Un elemento centrale della valutazione diagnostica è la raccolta di un'anamnesi accurata, che deve includere anche la prospettiva di un informatore, tipicamente un familiare, preferibilmente intervistato separatamente dal paziente. La presenza di una persona che conosca bene il paziente è fondamentale per ottenere un resoconto

accurato dei cambiamenti cognitivi e comportamentali nel tempo (Knopman et al., 2003).

L'esame dello stato mentale è uno strumento importante per la valutazione delle funzioni cognitive e comportamentali e per distinguere tra prestazioni normali e anormali. I test diagnostici di screening maggiormente utilizzati in clinica sono:

- Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975): in Italia è lo strumento di screening più utilizzato (Istituto Superiore di Sanità, 2024) e rappresenta un metodo pratico per classificare lo stato cognitivo del paziente (Folstein et al., 1975). Valuta diverse funzioni cognitive, tra cui l'orientamento spazio-temporale, la memoria, l'attenzione e il calcolo, il richiamo di parole, il linguaggio, le capacità costruttive. Fornisce un punteggio da 0 a 30. Un punteggio tra 26 e 30 è indice di normalità cognitiva; un punteggio pari a 25 è considerato borderline; un valore tra 18 e 24 indica una compromissione da lieve a moderata, mentre un punteggio uguale o inferiore a 18 è indice di una grave compromissione. I punteggi vengono corretti, attraverso coefficienti, per età e scolarità del paziente.
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005): permette di verificare memoria, attenzione e concentrazione, funzioni esecutive, linguaggio e astrazione verbale, abilità visuo-costruttive, calcolo e orientamento. Richiede circa 10 minuti per essere somministrato e, rispetto al MMSE, risulta più sensibile nel rilevare un deterioramento cognitivo lieve (MCI). Nel caso del MoCA, un punteggio inferiore a 24 indica la necessità di indagare il soggetto per demenza.

Sebbene questi test siano strumenti preziosi per lo screening iniziale, la diagnosi di demenza richiede un approccio multidisciplinare che includa una valutazione clinica approfondita, test neuropsicologici dettagliati e indagini di imaging cerebrale (McKhann et al., 2011).

1.2. Malattia di Alzheimer

1.2.1. Definizione e storia

Un'importante premessa è che i termini “malattia di Alzheimer” e “demenza di Alzheimer” non sono sinonimi, anche se sono tra loro correlati. La malattia di Alzheimer (AD, Alzheimer Disease) identifica un processo patologico ben definito che solitamente determina la sindrome clinica denominata demenza di Alzheimer, caratterizzata, nelle fasi conclamate, da un quadro clinico caratteristico che comporta deficit in vari domini cognitivi e difficoltà nello svolgimento delle attività (Seitun,2019).

Per la prima volta, Alois Alzheimer nel 1906 descrisse il caso di una donna di 51 anni con decadimento cognitivo progressivo e riscontrò in fase autoptica la presenza di placche neuritiche e grovigli neurofibrillari nel suo cervello. Kraepelin, nel trattato di psichiatria del 1910, propose di denominare la condizione "malattia di Alzheimer" in suo onore. Anche un neurologo italiano, Gaetano Perusini, ebbe un importante ruolo nel definire le lesioni cerebrali tipiche (Angelini & Battistin, 2022).

1.2.2. Epidemiologia

L'AD costituisce la causa più frequente di demenza (50-60% dei casi) ed è una patologia con importante impatto sociosanitario.

In Europa è stata stimata una prevalenza della malattia di Alzheimer intorno al 5,05%, grazie ad una metanalisi condotta da Niu e colleghi. La prevalenza negli uomini è risultata del 3,31% e nelle donne del 7,13%, con valori crescenti in entrambi i sessi all'avanzare dell'età. L'incidenza è stimata di 11,08 nuovi casi per 1.000 persone-anno, con 7,02 /1.000 persone-anno negli uomini e 13,25/ 1.000 persone-anno nelle donne (Niu et al.,2017).

L'impatto economico della malattia di Alzheimer e delle demenze correlate rappresenta uno degli oneri sanitari e sociali più rilevanti a livello globale. Il costo totale mondiale della demenza nel 2019 è stato stimato in 1,3 trilioni di dollari USA (di cui il 16% attribuibile a costi medici diretti, il 34% a costi del settore sociale e il

50% ai costi dell'assistenza informale prestata dai caregiver non retribuiti)(Wimo et al.,2023).

È inoltre importante sottolineare come si tratti di una patologia che grava in modo significativo sui caregiver: una meta-analisi ha stimato una prevalenza di depressione del 34% e di ansia del 43,6% nei caregiver dei pazienti con AD, nettamente superiore a quella della popolazione generale (Sallim et al., 2015).

1.2.3. Fattori di Rischio

L'AD è una patologia eterogenea in cui si distinguono forme sporadiche ad esordio tardivo (dopo i 65 anni), e forme familiari ad esordio precoce. Queste ultime sono correlate alla mutazione di 3 geni con trasmissione autosomica dominante: APP (Amyloid Precursor Protein), PSEN (presenilina) 1, PSEN 2. La più comune è la mutazione di PSEN 1 che è responsabile del 75% delle forme familiari giovanili. La mutazione di questi geni porta a una cascata patogenetica comune con conseguente accumulo di proteina beta amiloide (Seitun, 2019).

Un fattore di rischio genetico fortemente associato alla forma tardiva di AD è rappresentato dalla presenza dell'allele ε4 dell'apolipoproteina E.

Oltre alle condizioni genetiche, tra i fattori di rischio non modificabili ci sono l'età avanzata, il sesso femminile e la storia familiare di AD (Angelini & Battistin, 2022).

Tra i fattori di rischio modificabili, un'analisi di Barnes e Yaffe ha stimato che fino alla metà dei casi di AD a livello globale possa essere attribuibile a sette fattori potenzialmente modificabili: bassa istruzione, ipertensione arteriosa e obesità in età adulta intermedia, fumo, depressione, inattività fisica e diabete mellito (Barnes & Yaffe, 2011). Una stima successiva, che ha corretto per la non-indipendenza tra fattori, ha ridimensionato questa proporzione a circa un terzo dei casi (Norton et al., 2014). La Lancet Commission del 2024 ha ampliato il quadro identificando 14 fattori modificabili e aggiungendo ai precedenti la perdita uditiva non trattata, l'isolamento sociale, il trauma cranico, l'inquinamento atmosferico, la perdita visiva non trattata e l'ipercolesterolemia, arrivando a stimare che fino al 45% dei casi di demenza sia potenzialmente prevenibile (Livingston et al., 2024).

1.2.4. Patogenesi

Macroscopicamente, la patologia si manifesta con atrofia cerebrale prevalentemente a carico delle regioni temporali mesiali, a causa della perdita neuronale e sinaptica. Microscopicamente, le alterazioni istopatologiche tipiche della malattia di Alzheimer sono rappresentate da due elementi fondamentali:

- le placche neuritiche, formate da un core centrale di deposito extracellulare di amiloide e da neuriti in degenerazione intorno.
- i grovigli neurofibrillari, dovuti all'iperfosforilazione della proteina tau.

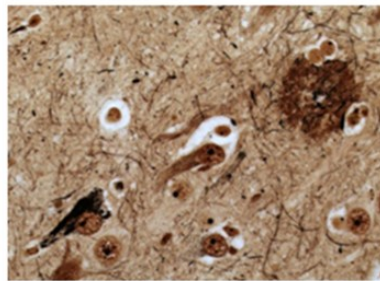


Figura 1, tratta da UptoDate. Fotomicrografia di cervello umano affetto da malattia di Alzheimer, colorato con la colorazione di Bielschowsky. La colorazione evidenzia una placca neuritica extracellulare (in alto a destra) e un groviglio neurofibrillare intraneuronale (in basso a sinistra)

L'ipotesi attualmente più accreditata, sui meccanismi eziopatogenetici alla base dello sviluppo dell'AD, è rappresentata da quella della “cascata dell'amiloide”, secondo cui uno step cruciale è rappresentato dalla formazione di fibrille insolubili e tossiche di amiloide, formata da peptidi di 40 e 42 amminoacidi (detti beta-amiloide).

Fisiologicamente la APP (proteina precursore dell'amiloide), viene clivata dall' α -secretasi e si ottiene il rilascio di un filamento solubile di APP. In condizioni patologiche prevale una diversa via di degradazione dell'APP, definita amiloidogenetica che, a seguito dell'azione della β -secretasi e successivamente della γ -secretasi, determina il rilascio del peptide A β formato da 40 o da 42 amminoacidi (A β 40 e A β 42).

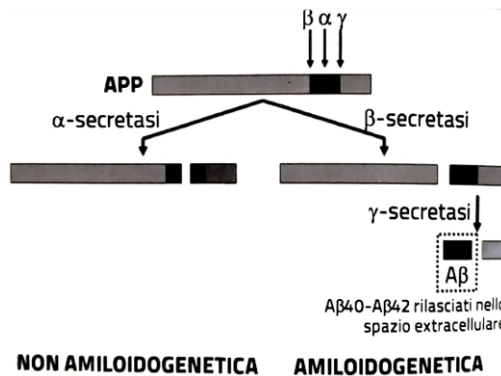


Figura 2, tratta da Neurologia Clinica di Angelini e Battistin, via amiloidogenetica e non amiloidogenetica di processazione dell'APP

Una volta generato, il peptide A β subisce cambiamenti conformazionali che lo trasformano da monomerico in oligomeri solubili e successivamente in fibrille insolubili (ripiegate in foglietti β), che costituiscono il core della placca neuritica. Questi depositi insolubili, insieme a cellule infiammatorie e radicali liberi, determinano un microambiente a cui consegue la morte neuronale (Angelini & Battistin, 2022; Keene & Montine, s.d.). La formazione di placche neuritiche non è l'unico elemento patogenetico: anche gli oligomeri solubili, essendo tossici, compromettono la plasticità sinaptica (Campioni et al., 2010).

Per quanto riguarda la proteina tau, la seconda componente patogenetica, in condizioni fisiologiche è presente negli assoni con la funzione di stabilizzare i microtubuli del citoscheletro neuronale. La sua forma fosforilata non riesce a svolgere correttamente la funzione di stabilizzazione dei microtubuli causando un'alterazione del sistema di trasporto assonale. Inoltre, la tau fosforilata forma dei filamenti elicoidali appaiati che costituiscono i grovigli neurofibrillari nel citoplasma neuronale con conseguente tossicità (Angelini & Battistin, 2022; Keene & Montine, s.d.).

Sono ancora presenti controversie riguardo la sequenza di deposito dei due elementi: la teoria più accreditata identifica la beta-amiloide come primo attore, che inizierebbe a depositarsi in specifiche zone del parenchima cerebrale molto prima della comparsa dei sintomi cognitivi, seguita dal deposito di proteina tau e dall'inizio del processo di neurodegenerazione (Cody et al., 2024).

1.2.5. Presentazione clinica: forma tipica

La malattia di Alzheimer si caratterizza dal punto di vista clinico per un esordio subdolo e un'evoluzione progressiva.

Il sintomo iniziale più comune è rappresentato dalla compromissione della memoria, solitamente presente nel momento della diagnosi anche quando non è il sintomo principale, e che segue quasi sempre un modello distintivo (Markowitsch & Staniloiu, 2012; Wolk & Bradford, s.d.): si riscontra un importante deficit della memoria episodica dichiarativa, che riguarda eventi che si verificano in un certo momento e luogo, fortemente dipendente da strutture del lobo temporale mediale come l'ippocampo.

Al contrario, la memoria procedurale e l'apprendimento motorio, che invece dipendono da sistemi sottocorticali, sono relativamente intatti fino a fasi avanzate di malattia.

La memoria semantica (che riguarda soprattutto concetti e parole) dipende da regioni neocorticali del lobo temporale (in particolare lobo temporale anteriore) ed è solitamente compromessa solo in fasi successive, anche se alterazioni più sottili possono essere presenti anche in una fase più precoce.

Tornando alla memoria episodica, è necessario specificare che il deficit presente in fasi precoci di AD è descritto come amnesia episodica anterograda a lungo termine, che comprende intervalli temporali che vanno da meno di un minuto a diversi anni.

La capacità di ricordare eventi recenti (che dipende molto da ippocampo, corteccia entorinale e lobo temporale mediale) è solitamente molto compromessa, mentre resta inizialmente preservata la capacità di rievocare ricordi che si sono consolidati per lunghi periodi di tempo (cosa che può avvenire anche in assenza di funzionalità

ippocampale) (Scoville & Milner, 1957; Wolk & Bradford, s.d.; Zola-Morgan et al., 1986).

Oltre alla memoria possono essere coinvolti anche altri domini cognitivi; in particolare deficit visuo-spaziali, del linguaggio o addirittura funzioni esecutive possono in alcuni casi essere il primo sintomo più evidente, anche se solitamente tendono a presentarsi più tardivamente.

Nel paziente con AD possono comparire anche sintomi neuropsichiatrici come apatia, irritabilità, depressione.(McKhann et al., 2011; Wolk & Bradford, s.d.).

Altri segni e sintomi riscontrabili sono disprassia (difficoltà nell'eseguire compiti motori appresi), disfunzione olfattiva, disturbi del sonno, crisi epilettiche (nel 10-20% dei pazienti, in fasi avanzate), segni motori in fase avanzata (McAreavey et al., 1992; Wolk & Bradford, s.d.).

1.2.6. Presentazione clinica: forme atipiche

Una minoranza di pazienti con AD non presenta la tipica demenza amnesica progressiva, motivo per cui, sono state individuate anche forme atipiche di AD che rendono più difficile la diagnosi differenziale tra AD e altre cause di demenza:

- Sindrome da atrofia corticale posteriore, caratterizzata da progressivo deterioramento visivo corticale, con sintomi come simultagnosia, aprassia oculomotoria e atassia ottica. Solitamente si riscontra una relativa conservazione della memoria, del linguaggio e delle funzioni esecutive.
- Afasia progressiva primaria, caratterizzata da difficoltà linguistiche progressive con relativo risparmio delle altre funzioni cognitive. Sebbene sia più frequentemente associata alla demenza frontotemporale, fino a un terzo dei casi presenta patologia AD all'autopsia. La variante logopenica è quella più frequentemente associata all'AD, caratterizzata da pause nella ricerca delle parole ed errori parafasici.
- Variante frontale o disesecutiva, caratterizzata da deficit prominenti della funzione esecutiva, con atrofia prevalente nelle regioni corticali frontoparietali e decorso clinico più rapido rispetto alla forma tipica.

- Sindrome corticobasale, è la variante meno comune, caratterizzata da sindrome rigida asimmetrica, aprassia degli arti e deficit cognitivo correlato al linguaggio. Possono essere rilevati anche mioclono, fenomeno dell'arto alieno, discalculia (Wolk & Bradford, s.d.).

1.2.7. Criteri diagnostici

La comprensione della patologia ha subito una profonda evoluzione nel corso degli anni, passando da un approccio prevalentemente clinico-sindromico a uno sempre più fondato sui biomarker biologici.

Il primo sistema moderno di riferimento è rappresentato dai **criteri NIA-AA** (National Institute on Aging-Alzheimer's Association) **del 2011**, elaborati da McKhann e colleghi, che classificano la demenza da malattia di Alzheimer in tre livelli di certezza diagnostica: probabile, possibile, definita (McKhann et al., 2011).

La demenza da AD probabile viene diagnosticata quando il quadro clinico è tipico, con esordio insidioso, andamento progressivo e assenza di evidenze di altre cause che possano spiegare il declino. La demenza da AD possibile viene considerata quando il decorso è atipico o coesistono altre condizioni che potrebbero contribuire al quadro clinico. La demenza da AD definita è riservata ai casi in cui la diagnosi abbia una conferma neuropatologica post-mortem, che evidenzia la presenza delle caratteristiche tipiche di AD, come placche amiloidi e grovigli neurofibrillari (Angelini & Battistin, 2022).

Una delle innovazioni fondamentali introdotta dai criteri del 2011 è stata l'integrazione dei biomarker nel processo diagnostico, sebbene il loro uso fosse inizialmente riservato ai contesti di ricerca. Infatti, è stata introdotta la categoria "probabile AD con evidenza di processi fisiopatologici di AD", che integra la diagnosi clinica con la presenza di biomarcatori di AD in vivo. Inoltre, si è iniziato a riconoscere che l'AD non è un singolo evento ma un continuum patologico che si sviluppa in tre fasi: la fase preclinica (asintomatica), il decadimento cognitivo lieve (MCI), la demenza (McKhann et al., 2011).

Un passo decisivo verso una categorizzazione biologica dell'AD è stato compiuto grazie ai criteri **NIA-AA del 2018** che si concentrano sull'uso di biomarker per identificare i cambiamenti biologici associati alla malattia, spostando l'attenzione dalla fenomenologia clinica agli elementi patologici sottostanti.

È stato introdotto il sistema di classificazione AT(N) che permette di definire la malattia in vivo grazie a tre gruppi di biomarcatori:

- A (Amiloide): include i biomarcatori associati alla deposizione di placche di beta-amiloide, ovvero l'imaging PET con traccianti specifici per l'amiloide o la presenza di bassi livelli di proteina A β -42 (o rapporto A β -42/A β -40) nel fluido cerebrospinale (CSF).
- T (Tau): include i biomarcatori associati alla presenza di proteina tau patologica, ovvero l'imaging PET con traccianti tau (attualmente non disponibili per uso clinico) o la presenza di alti livelli di tau fosforilata (P-tau) nel CSF.
- N (Neurodegenerazione): include i biomarcatori che indicano cambiamenti strutturali o funzionali del cervello associati a perdita neuronale e disfunzione sinaptica, ovvero l'atrofia cerebrale visibile in RM, l'ipometabolismo rilevato tramite PET-FDG e il dosaggio di tau totale (T-tau) nel CSF. Il danno neuronale può derivare anche da molteplici altre cause, quindi, non indica unicamente AD.

Valutando ciascun gruppo di biomarcatori come normale (-) o anormale (+), sono stati creati 8 diversi "profili", individuando tre ampie categorie:

- Biomarcatori AD normali (A-T(N)-), nessuna evidenza biologica di AD.
- Continuum dell'Alzheimer, categoria che include chiunque abbia una positività ai biomarcatori del gruppo A (amiloide). In questa categoria si ha un'ulteriore suddivisione:
 - Cambiamento patologico di Alzheimer (A+T-(N)-)
 - Malattia di Alzheimer (A+T+(N)-) e (A+T+(N)+), presenza confermata sia di amiloide che di tau patologica, con o senza neurodegenerazione.
 - Alzheimer con concomitante sospetta patologia non Alzheimer (A+T-(N)+).

- Cambiamento patologico non AD, i biomarcatori associati all'amiloide sono negativi ma vi è la presenza di tau anormale e/o neurodegenerazione.(Jack Jr. et al., 2018)

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

Figura 3 Tratta da Jack CR Jr et al. 2018. Biomarcatori AT(N) e continuum dell'Alzheimer (AD).

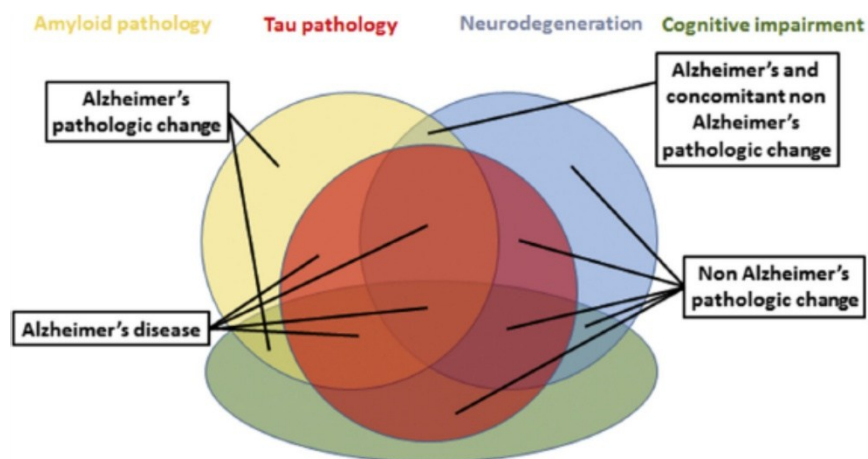


Figura 4 tratta da Jack Jr. et al., 2018. Diagramma di Venn della classificazione AT(N): interazione tra profili biomarcatoriali e stato cognitivo.

I criteri **AA del 2024** (Alzheimer's Association) si basano sul principio che la malattia di Alzheimer è definita dalla sua biologia e non dalla sindrome clinica e hanno come importante novità l'integrazione dei biomarcatori ematici al fianco della PET e dell'analisi del CSF.

I biomarcatori sono stati quindi riorganizzati in due categorie diagnostiche:

- Biomarcatori "Core 1", diagnostici, si alterano precocemente in concomitanza con la deposizione di amiloide. Includono la PET amiloide, i test sul CSF e i

test su plasma ad alta accuratezza (in particolare la p-tau 217). Secondo i criteri AA 2024, un risultato anomalo dei biomarcatori Core 1 è sufficiente per stabilire la diagnosi di AD.

- Biomarcatori “Core 2”, di stadiazione e prognosi, si alterano più tardivamente e sono maggiormente correlati all’insorgenza dei sintomi. Includono la PET per la proteina tau (tau PET) e specifici frammenti biofluidi e quando sono anormali, aumentano la certezza che l’AD stia contribuendo i sintomi. (Jack Jr. et al., 2024).

Sebbene la diagnosi iniziale sia puramente biologica, le linee guida AA del 2024 riconoscono che l'espressione clinica dei sintomi e la biologia della malattia non viaggiano sempre in perfetto parallelo. Per questo motivo, è stato introdotto un innovativo schema di stadiazione integrata che valuta la gravità della malattia su due binari paralleli (Jack Jr. et al., 2024):

- **Stadiazione biologica**, misurata su quattro stadi tramite i biomarcatori:
 - **Stadio A (Iniziale):** Tramite imaging si riscontra una PET amiloide anormale ma una PET tau ancora normale. Nei fluidi, questo stadio è indicato dall'alterazione precoce dei biomarcatori diagnostici "Core 1" (come il rapporto $A\beta$ -42/ $A\beta$ -40 o la p-tau217 plasmatica o liquorale).
 - **Stadio B (Precoce):** L'imaging mostra una PET amiloide anormale e una captazione alla PET tau limitata alle sole regioni temporali mediali del cervello. Nei fluidi, potrebbero iniziare ad alterarsi altre specifiche forme di tau fosforilata (es. p-tau205).
 - **Stadio C (Intermedio):** Alla PET amiloide anormale si associa una PET tau con una captazione anormale *moderata* nelle regioni neocorticali. Per quanto riguarda i fluidi, questo stadio è associato all'alterazione di frammenti specifici come la MTBR-tau243.

- **Stadio D (Avanzato):** Segna la massima gravità biologica. La PET tau mostra un'elevata captazione nelle aree neocorticali.

TABLE 4 Operationalization of biological staging by positron emission tomography (PET).

Stage	Amyloid PET	Tau PET medial temporal	Tau PET moderate neocortical uptake	Tau PET high neocortical uptake	AT ₂ notation
A	+	–	–	–	A+T ₂ –
B	+	+	–	–	A+T _{2MTL} +
C	+	+	+	–	A+T _{2MOD} +
D	+	+	+	+	A+T _{2HIGH} +

TABLE 5 Conceptual biological staging with fluid biomarkers.

	Initial-stage biomarkers (A)	Early-stage biomarkers (B)	Intermediate-stage biomarkers (C)	Advanced-stage biomarkers (D)
Fluid staging	CSF A β 42/40, p-tau181/A β 42, t-tau/A β 42, and accurate ^b plasma assays	Other p-tau forms (e.g., p-tau205 ^a)	MTBR-tau243 ^a	Non-phosphorylated tau fragments ^a

Figura 5, tratta da Jack et al., 2024.

- **Stadiazione clinica:** codificata su una scala numerica a sette gradini
 - **Stadio 0:** riservato alle persone del tutto asintomatiche che sono portatrici di mutazioni genetiche deterministiche quando i biomarcatori sono ancora normali (es. forme ereditarie a esordio precoce o Sindrome di Down).
 - **Stadio 1 (Asintomatico):** Il paziente ha biomarcatori anormali (è entrato nel *continuum* dell'Alzheimer), ma non presenta alcun sintomo.
 - **Stadio 2 (Declino Transizionale):** Rappresenta la primissima manifestazione clinica. Sebbene le prestazioni ai test cognitivi rimangano nel range di normalità, vi è un declino lieve rispetto al passato.
 - **Stadio 3 (MCI):** Si registrano prestazioni oggettivamente anormali/compromesse ai test cognitivi. Il paziente svolge le attività quotidiane in modo indipendente, ma compaiono i primi lievi impatti sulle attività complesse.
 - **Stadio 4 (Demenza Lieve):** Compromissione funzionale lieve in cui si perde l'indipendenza nello svolgimento delle attività strumentali complesse, ma si è ancora autonomi nelle attività di base della cura personale.

- **Stadio 5 (Demenza Moderata):** L'impatto funzionale peggiora e il paziente inizia a richiedere frequente assistenza anche per le funzioni di base della vita quotidiana.
- **Stadio 6 (Demenza Severa):** Vi è un deficit cognitivo e/o comportamentale estremo, con totale perdita di indipendenza e necessità di assistenza completa persino per la cura personale di base (mangiare, lavarsi).

Incrociando l'asse biologico (lettere) con quello clinico (numeri), si ottiene una classificazione integrata (es. Stadio 3B o 4C) che fornisce una fotografia completa, unendo l'alterazione biologica al reale impatto funzionale e cognitivo sul paziente.

	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

Figura 6, tratta da Jack et al., 2024. Integrazione della stadiazione clinica e biologica

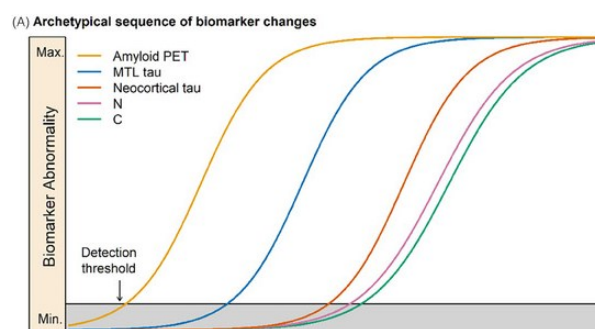


Figura 7, Il grafico mostra l'evoluzione dei biomarcatori nel tempo, mostrando come l'accumulo di proteina beta-amiloide (linea gialla) preceda la diffusione della proteina tau (linee blu e arancione). Più tardivamente si innesca il processo di neurodegenerazione (linea rosa) e la successiva comparsa dei sintomi clinici (Jack et al., 2024).

Nel 2024 sono state formulate anche le **Raccomandazioni dell'International Working Group (IWG)** che si oppongono nettamente all'idea di applicare una definizione puramente biologica dell'AD credendo che debba sempre esserci una visione integrata clinico-biologica.

La critica principale mossa all'AA è quella di etichettare come malate di AD persone cognitivamente sane che presentano un biomarcatore positivo (Core 1) in quanto altri studi dimostrano che la maggior parte di queste persone non svilupperà i sintomi nel corso della propria vita (ad esempio, il rischio di sviluppare demenza nell'arco della vita per un uomo di 65 anni positivo all'amiloide è stimato solo al 21,9%). Comunicare una diagnosi di AD in questi casi avrebbe conseguenze psicologiche e sociali pesantissime e ingiustificate.

Per ovviare a questo problema, L'IWG ha creato un nuovo sistema classificativo costituito da tre categorie:

- **Malattia di Alzheimer:** si riferisce a individui **con compromissione cognitiva** caratterizzata da fenotipi comuni (sindrome amnesica ippocampale, afasia logopenica, atrofia corticale posteriore) o meno comuni (sindrome cortico-basale, variante comportamentale o disesecutiva) associata a una positività ai **biomarcatori di AD su liquor o PET**. Viene inoltre specificato che i biomarcatori plasmatici potrebbero rientrare presto nell'iter clinico di routine e che questa categoria include sia lo stadio di demenza che quello di MCI.
- **Soggetti Asintomatici a rischio di AD:** Sono individui cognitivamente normali ma con un profilo positivo di biomarkers. Hanno un rischio aumentato di declino cognitivo, ma lontano dall'essere deterministico. Viene specificato che non dovrebbero essere definiti come affetti da malattia di Alzheimer.
- **AD presintomatica:** Riservata a una piccola fetta di persone che si presentano come cognitivamente sane ma che hanno un pattern genetico o biologico associato ad un rischio molto elevato di sviluppare i sintomi. Include:
 - Mutazioni genetiche autosomiche dominanti ad alta penetranza (APP, PSEN1, PSEN2), che sono associate a un rischio di AD clinica vicino al 100%.
 - Sindrome di Down.
 - Persone omozigoti per l'allele APOE ε4 con perdita di funzione del gene SORL1.
 - Cambiamenti dei biomarcatori della patologia AD sporadica associati a un rischio molto alto di AD clinica nell'arco della vita (come ad

esempio avere sia una PET per l'amiloide positiva che una PET per la tau positiva nelle regioni neocorticali).(Dubois et al., 2024)

	AA 2024	IWG 2024
Definition of Alzheimer disease	Biological ("AD should be defined biologically, not based on a clinical syndrome")	Clinical-biological ("AD is a clinical-biological construct")
Implications diagnosis setting in for the clinical	Presence of any abnormal Core A AD biomarker (i.e., fluid A β 42/40, pTau, etc) is sufficient.	Presence of objective cognitive deficits and AD biomarkers is needed.
	A biomarker-positive cognitively normal person can be diagnosed with AD	A biomarker-positive cognitively normal person cannot be diagnosed with AD *
Implications in diagnostic disclosure of subject status	Cognitively normal persons with one positive core 1 AD biomarker can be told they have AD	Cognitively normal persons with positive AD biomarker can be told they are at-risk for AD *
Implications for phase 3 preventive clinical trials	Biomarkers could be primary endpoints in clinical trials.	Biomarkers cannot be primary endpoints in clinical trials.
	Demonstration of efficacy on clinical parameters may not be necessary.	Demonstration of efficacy on clinical parameters is necessary.

Figura 7, tratta da Dubois et al. 2024. Differenti approcci diagnostici all'AD

1.2.8. Nuovi scenari di trattamento

Fino a poco tempo fa, il trattamento farmacologico dell'AD si basava esclusivamente su terapie sintomatiche (come la memantina e gli inibitori dell'acetilcolinesterasi), incapaci di modificare il decorso biologico della patologia. Oggi la prospettiva è radicalmente cambiata grazie alla recente introduzione delle terapie modificanti la malattia (Disease Modifying Therapies, DMT) che si pongono l'obiettivo di agire sui meccanismi patogenetici sottostanti. In particolare, le DMT finora approvate per l'AD sono degli anticorpi monoclonali diretti contro la proteina beta-amiloide. Questi si legano agli aggregati fibrillari di beta amiloide, e ne promuovono la rimozione dal tessuto cerebrale grazie all'attivazione della microglia che fagocita e degrada le proteine per via endosomiale/lisosomiale (Cummings et al., 2024). Attualmente l'attenzione della comunità clinica e scientifica è rivolta verso due anticorpi che hanno ottenuto approvazioni regolatorie per l'uso clinico:

- Lecanemab, approvato dall'FDA nel luglio 2023 (Rabinovici et al., 2025) per l'uso in pazienti con MCI o demenza lieve sottesa ad AD (Cummings et al., 2024), e dall'EMA nell'Aprile 2025. Ha un'alta affinità per le protofibrille solubili di beta amiloide e nello studio di fase III Clarity AD ha dimostrato una

riduzione significativa del carico di amiloide cerebrale e un moderato rallentamento del declino cognitivo (van Dyck et al., 2023). Uno studio molto recente, del 2026, ha mostrato in 6 mesi una riduzione mediana di circa 31 Centiloid, portando il 24,1% dei pazienti alla negativizzazione della PET amiloide (Mao et al., 2026).

- Donanemab, approvato dall'FDA nel luglio 2024 (Rabinovici et al., 2025) e da EMA nel luglio 2025 che lega le placche insolubili di beta amiloide (Yaari et al., 2025). Una sua peculiarità consiste nel fatto che, nei trial, il trattamento è stato interrotto quando i partecipanti non avevano più livelli rilevabili di A β cerebrale come determinato dalla PET (Cummings et al., 2024). Inoltre, l'efficacia del donanemab è indagata negli stadi preclinici della patologia, con l'obiettivo di intervenire prima della comparsa dei sintomi cognitivi in soggetti con evidenza di AD (Yaari et al., 2025).

In Italia la Commissione Scientifica ed Economica (CSE) dell'AIFA ha espresso parere negativo sulla rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale, valutata sulla base del profilo beneficio/rischio. Si tratta tuttavia di un parere intermedio nell'ambito di un iter non ancora definitivamente concluso, che potrà essere oggetto di rivalutazione (*Chiarimento AIFA su parere rimborsabilità farmaci Alzheimer*, s.d.).

L'aducanumab invece, primo farmaco approvato nel 2021, è stato ritirato dal commercio nel 2024 dall'azienda produttrice, per concentrare le risorse sul lecanemab.

Uno degli aspetti più critici del trattamento con gli anticorpi monoclonali anti- β amiloide è l'insorgenza di anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA) che includono due principali manifestazioni, visibili in figura 21:

- ARIA-E (edema/effusione cerebrale): osservate nel 12.6% dei pazienti trattati con lecanemab e nel 24% di quelli trattati con donanemab.
- ARIA-H (microemorragie/siderosi superficiale): presenti nel 17.3% dei pazienti trattati con lecanemab e nel 31.4% di quelli trattati con donanemab.

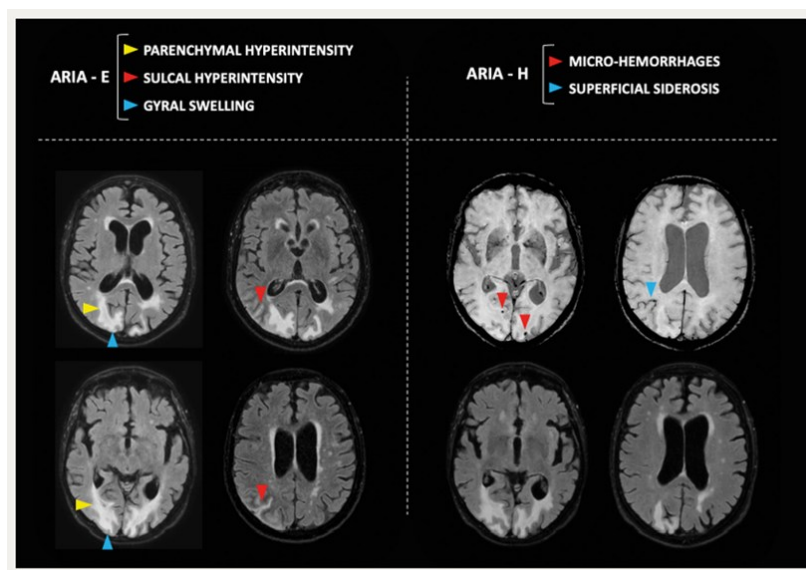


Figura 8, tratta da Filippi et.al 2021, Anomalie correlate all'amiloide alla RM: ARIA-E con iperintensità parenchimali e sulcali e tumefazione girale (FLAIR, sinistra); ARIA-H con microemorragie e siderosi superficiale (SWI, destra).

Le ARIA sono spesso asintomatiche ma possono anche presentarsi con cefalea di nuova insorgenza o diversa dal solito, peggioramento cognitivo acuto, nausea e vomito, vertigini, crisi epilettiche, sintomi focali neurologici. Le ARIA sono più frequenti nei portatori dell'allele APOE $\epsilon 4$, con un'incidenza più che raddoppiata nei portatori omozigoti. Per questo motivo, le linee guida raccomandano di effettuare screening genetico per APOE $\epsilon 4$ prima di iniziare il trattamento e l'EMA ha controindicato lecanemab nei pazienti omozigoti per l'allele $\epsilon 4$ (Filippi et al., 2025). Data l'incidenza relativamente elevata delle ARIA, è necessario un monitoraggio tramite RM che prevede:

- Una RM basale prima di iniziare il trattamento.
- Quattro RM di follow-up nei primi 12 mesi di terapia e successivamente in base al rischio individuale.
- RM aggiuntive in caso di sintomi o presenza di ARIA nei controlli precedenti.

1.3. MCI

1.3.1. Definizione

Il concetto di Mild Cognitive Impairment (MCI) è stato sistematizzato da Petersen e colleghi presso la Mayo Clinic alla fine degli anni Novanta. I soggetti con MCI vengono definiti come individui che presentano un deficit di memoria superiore a quello previsto per età e livello di istruzione, ma che non soddisfano i criteri per la diagnosi di demenza (Petersen et al., 1999). I criteri Mayo originali si concentravano su un deficit di memoria con relativa conservazione di altri domini cognitivi. Nello specifico, questi criteri erano i seguenti:

- disturbo della memoria, preferibilmente corroborato da un informatore
- deficit oggettivo della memoria per l'età
- cognizione generale relativamente preservata per l'età
- attività della vita quotidiana sostanzialmente intatte
- assenza di demenza (Petersen, 2004)

Si è arrivati quindi a una definizione di MCI come condizione patologica, non come normale manifestazione dell'invecchiamento, in cui è sufficiente che gli individui presentino un qualsiasi tipo di deterioramento cognitivo, purché non abbastanza grave da configurare una demenza.

Nel corso del tempo si è riconosciuto che l'MCI può essere eterogeneo in termini di presentazione clinica, eziologia, prognosi e prevalenza; il costrutto è stato ampliato per estendere la portata dell'MCI ad altri domini cognitivi (Petersen, s.d.).

Il termine MCI amnestico (aMCI) si riferisce a individui con una memoria compromessa che non soddisfano i criteri per la demenza ed è spesso considerato un precursore della malattia di Alzheimer (Morris et al., 2001). Molti individui con aMCI lamentano solo perdita di memoria; tuttavia, possono presentare ulteriori deficit in altri domini cognitivi che vengono rilevati con un'attenta valutazione neuropsicologica, ed in questo caso si parla di domini multipli. L'MCI non amnestico a dominio singolo è caratterizzato dalla compromissione relativamente isolata di un singolo dominio cognitivo non mnestico, come le funzioni esecutive, il linguaggio e le abilità visuo-spaziali, in assenza di deficit della memoria.

A seconda del dominio prevalentemente interessato, questo sottotipo può evolvere verso sindromi diverse dall'Alzheimer, tra cui il deterioramento cognitivo vascolare, la demenza frontotemporale (FTD), l'afasia progressiva primaria, la demenza con corpi di Lewy (DLB), la paralisi sopranucleare progressiva o la degenerazione corticobasale (Petersen, s.d.). È stato inoltre descritto l'MCI a dominio multiplo (md-MCI), in cui vengono coinvolti più domini cognitivi contemporaneamente.

1.3.2. MCI dovuto a malattia di Alzheimer

Un salto concettuale molto importante nella definizione di MCI è avvenuto grazie al passaggio dalla semplice descrizione della sindrome clinica (effettuata da Peterson) all'identificazione di quegli individui la cui sindrome clinica di MCI aveva come causa primaria la fisiopatologia sottostante alla malattia di Alzheimer. Nel 2011, i criteri NIA-AA hanno permesso di fare questo grande passo, formalizzando il concetto di "MCI dovuto a malattia di Alzheimer". Mantenendo i criteri clinici di base già descritti (preoccupazione per il declino cognitivo, deficit oggettivo, autonomia funzionale intatta, assenza di demenza), per compiere questo passaggio sono necessari due requisiti:

- **l'esclusione di altre patologie:** Per soddisfare i criteri clinici di base dell'MCI dovuto ad AD, il medico deve prima escludere attivamente che il declino cognitivo sia spiegabile da altre patologie sistemiche o cerebrali (come cause vascolari, traumatiche, metaboliche, demenza a corpi di Lewy, ecc.).
- **l'uso dei biomarcatori**, inizialmente ai fini di ricerca, per determinare tre livelli di probabilità che l'MCI sia causato dall'Alzheimer:
 - MCI dovuto ad AD con alta probabilità: il paziente presenta la sindrome clinica e positività sia ai biomarcatori per l'accumulo di amiloide sia ai biomarcatori del danno neuronale.
 - MCI dovuto ad AD con probabilità intermedia: positività a solo uno dei due gruppi di biomarcatori (amiloide o danno neuronale), quando l'altro non è stato testato.
 - MCI improbabile a causa di AD: negatività a entrambi i biomarcatori, indicando la necessità di cercare cause alternative (Albert et al., 2011).

Il NIA-AA del 2018 ha inserito formalmente l'MCI nel continuum della malattia di Alzheimer. Utilizzando il nuovo sistema classificativo AT(N), si stabilisce che un individuo con sindrome clinica di MCI:

- Possa essere diagnosticato come “cambiamento patologico di Alzheimer con MCI” se presenta profilo A+T-(N)-
- Possa essere diagnosticato come “Malattia di Alzheimer con MCI” se presenta profilo A+T+(N)- o A+T+(N)+, condizione identificata anche con il termine “AD prodromico”(Jack Jr. et al., 2018)

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) ⁺			

Figura 9 tratta e modificata da Jack et al., 2018. Classificazione dei soggetti in base al profilo biomarcatorio AT(N) e allo stadio cognitivo sindromico.

Questa visione è stata ulteriormente consolidata nei criteri AA 2024, in cui l'MCI corrisponde allo stadio 3 della stadiazione clinica e dalle raccomandazioni dell'IWG del 2024, secondo cui, una volta confermata la positività ai biomarcatori fisiopatologici, lo stadio prodromico di MCI fa parte a tutti gli effetti della diagnosi di Malattia di Alzheimer, ponendo fine all'idea che l'MCI sia solo un “precursore”, ma riconoscendolo come la malattia vera e propria colta nel suo stadio iniziale.

1.3.3. Valutazione clinica

Per diagnosticare oggettivamente il Mild Cognitive Impairment e misurare il grado di declino, la valutazione tramite test cognitivi oggettivi rappresenta l'approccio

ottimale. Nei soggetti con MCI, i punteggi ai test cognitivi si collocano tipicamente tra 1 e 1,5 deviazioni standard al di sotto della media rispetto ai soggetti di pari età e livello di istruzione. È importante sottolineare, tuttavia, che tali intervalli devono essere interpretati come linee guida cliniche e non come cut-off rigidi.

La valutazione deve esplorare in modo completo i diversi domini cognitivi, avvalendosi di misurazioni neuropsicologiche cliniche validate (Albert et al., 2011):

- Memoria episodica: dato che la compromissione dell'abilità di apprendere e trattenere nuove informazioni è la caratteristica più comune nei pazienti che progrediranno verso l'AD, il suo esame è cruciale. I test più utili misurano sia il richiamo immediato sia quello differito e includono test di apprendimento di liste di parole (come il Free and Cued Selective Reminding Test, il Rey Auditory Verbal Learning Test o RAVLT, e il California Verbal Learning Test). Sono ugualmente utili i test di richiamo di brevi racconti (come la Logical Memory) o il richiamo di materiale non verbale (come le prove di Visual Reproduction).
- Funzioni esecutive: valutate per esaminare capacità di set-shifting, ragionamento e problem-solving, utilizzando strumenti come il Trail Making Test.
- Linguaggio: per esplorare abilità di denominazione e comprensione si ricorre solitamente al Boston Naming Test o a prove di fluenza verbale. Ad esempio, la fluenza verbale di tipo semantico (come la richiesta di elencare in un minuto il maggior numero possibile di parole appartenenti a una categoria, es. "animali" o "frutta") è un ottimo strumento utilizzato per monitorare la progressione della perdita semantica già nelle prime fasi del declino cognitivo tipico dell'AD (Vonk et al., 2020).
- Abilità visuo-spaziali e Attenzione: indagate attraverso compiti come la copia di figure per le funzioni spaziali, e il digit span forward (memoria di cifre in avanti) per misurare l'attenzione.

Qualora l'esecuzione di test neuropsicologici formali non fosse fattibile, la funzione cognitiva può essere valutata tramite tecniche informali semplici (come chiedere al paziente di memorizzare un indirizzo o il nome di tre oggetti e richiederne la rievocazione dopo una breve pausa); tuttavia, questi approcci sono spesso insensibili

alle disfunzioni cognitive lievi e di rado permettono di valutare domini diversi dalla memoria (Scoville & Milner, 1957; Vonk et al., 2020).

1.4. PET Amiloide

1.4.1. Principi di funzionamento

La Tomografia a emissione di positroni (PET) con traccianti per l'amiloide rappresenta una metodica di neuroimaging funzionale che è fondamentale nella diagnosi di AD perché permette di valutare in vivo la presenza delle placche di beta-amiloide a livello cerebrale. Il funzionamento della PET amiloide si basa sulla somministrazione endovenosa di un farmaco in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e legarsi ai depositi patologici. Affinché il tracciante si distribuisca correttamente legandosi alle placche, prima dell'acquisizione delle immagini è richiesto un tempo di attesa (fase di uptake) che varia solitamente dai 50 ai 90 minuti post-iniezione, a seconda della molecola utilizzata (Pemberton et al., 2022). Il tracciante è marcato con un isotopo radioattivo (come il Fluoro 18) che, per raggiungere la stabilità, va incontro a un processo di decadimento radioattivo (chiamato decadimento β^+) durante il quale emette un positrone e un neutrino.

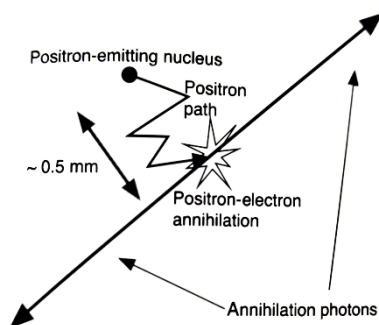


Figura 10, tratta da lin e Alavi, 2005, annichilazione positrone-elettrone ed emissione dei due fotoni.

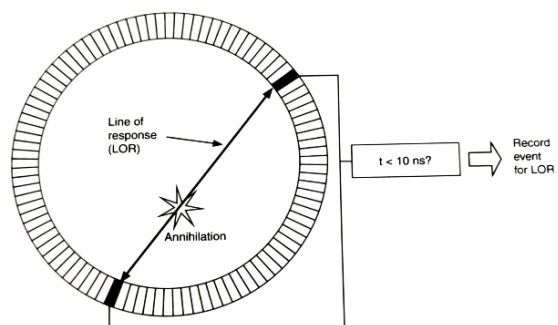


Figura 11, tratta da lin e Alavi, 2005, Principio della rilevazione in coincidenza nell'acquisizione dei dati PET (Line of Response)

Quando il positrone emesso interagisce con un elettrone nei tessuti, si genera il cosiddetto processo di annichilazione, che genera due fotoni ad alta energia (511 keV)

emessi in direzioni opposte (Lin & Alavi, 2005). Il tomografo PET è costituito da un anello di cristalli scintillatori che circonda il paziente, progettati per rilevare l'impatto di questi fotoni. Un importante aspetto da precisare è che i moderni tomografi non presentano barriere fisiche tra gli anelli permettendo di registrare i fotoni in tutte le direzioni e aumentando notevolmente la sensibilità dell'intero sistema. Se due rilevatori opposti registrano un segnale all'interno di una strettissima finestra temporale (tra i 6 e i 10 nanosecondi), il sistema deduce che l'evento di annichilazione è avvenuto lungo la linea retta che unisce i due detector (chiamata Line of Response, o LOR). Con tutte le informazioni raccolte, e in seguito all'applicazione di algoritmi per la correzione degli eventi casuali (random) e diffusi (scatter), viene poi costruita un'immagine della distribuzione del tracciante nel cervello (Bullich et al., 2022; Yoon et al., 2025).

Il corretto posizionamento del paziente è un passaggio fondamentale: la testa deve essere posizionata nell'apposito supporto in modo che la linea canto-meatale sia perpendicolare all'asse del tunnel del tomografo (asse z). Oltre al rigoroso allineamento, è essenziale prevenire micromovimenti del capo durante l'esecuzione dell'esame, poiché genererebbero artefatti in grado di compromettere la qualità dell'immagine. Con questo scopo, la testa del paziente viene mantenuta ferma utilizzando i cosiddetti cuscini a vuoto, che bloccano la testa del paziente in modo confortevole ma saldo (Kim et al., 2024). Le immagini funzionali vengono fuse con una scansione Tomografica Computerizzata (TC) a bassa dose acquisita dallo stesso macchinario ibrido, step indispensabile per una corretta localizzazione anatomica. L'integrazione della TC è doppiamente importante: da un lato fornisce la mappa anatomica di riferimento su cui sovrapporre il segnale dell'amiloide, dall'altro fornisce i dati per la correzione di attenuazione, un processo matematico essenziale per compensare l'assorbimento dei fotoni da parte dei tessuti più densi (come la scatola cranica) e garantire così un'immagine finale accurata (Lin & Alavi, 2005).

1.4.2. Radiofarmaci

Storicamente, il primo tracciante che ha dimostrato un'alta affinità per le placche di β -amiloide è stato il Pittsburgh Compound B marcato con Carbonio-11 (^{11}C -PiB), che possiede proprietà ideali per l'imaging cerebrale. Presentava però un grande limite attribuito all'emivita estremamente breve del Carbonio-11 (circa 20 minuti), rendendo il suo utilizzo limitato ai centri di ricerca dotati di un ciclotrone in sede per la sintesi immediata. Per superare queste limitazioni logistiche, la ricerca si è orientata sullo sviluppo di traccianti marcanti con Fluoro-18, che grazie all'emivita di circa 120 minuti, permette di optare per una produzione in radiofarmacie centralizzate con successiva distribuzione periferica ai reparti di Medicina Nucleare. (Rabinovici et al., 2025). Attualmente, le agenzie regolatorie internazionali (FDA e EMA) hanno approvato tre radiofarmaci marcati con Fluoro-18 per l'uso clinico, ciascuno con specifici protocolli di acquisizione e interpretazione delle immagini (Pemberton et al., 2022; Rabinovici et al., 2025):

Tracer	Isotope	Half-life (min)	Dynamic range	White matter retention	Reference region	Recommended acquisition window (min)
^{11}C -PiB	^{11}C	20	High ⁺	Low	Cerebellar cortex	40–60
^{18}F -florbetapir (Amyvid; Lilly)	^{18}F	110	Moderate	High	Whole cerebellum/white matter	30–50
^{18}F -florbetaben (Neuraceq; Life Molecular Imaging)	^{18}F	110	Moderate–high	Moderate	Cerebellar gray matter	90–110
^{18}F -flutemetamol (Vizamyl; GE HealthCare)	^{18}F	110	Moderate	High	Whole cerebellum	90–110

Figura 12, tratta e modificata da Doroudinia et al., caratteristiche dei principali radiotraccianti per la PET amiloide

- ^{18}F -Florbetapir (Amyvid®): possiede una cinetica di wash-out (eliminazione dai tessuti sani) relativamente veloce. Il protocollo richiede una finestra di acquisizione precoce, con l'inizio della scansione a 30-50 minuti dall'iniezione endovenosa.
- ^{18}F -Florbetaben (Neuraceq®): è caratterizzato da un legame recettoriale che richiede più tempo per stabilizzarsi, richiede quindi un tempo di attesa

maggiore per ottimizzare il rapporto segnale/rumore. L'acquisizione delle immagini viene intrapresa in una finestra più tardiva, tra i 90 e i 110 minuti dalla somministrazione endovenosa.

- 18F-Flutemetamol (Vizamyl®): derivato strutturale della Tioflavina T, necessita anch'esso di un tempo di distribuzione maggiore, con scansioni acquisite preferibilmente tra i 90 e i 110 minuti dopo l'iniezione endovenosa (Doroudinia et al., 2026).

Ciascuno di questi radiotraccianti presenta farmacocinetica, struttura chimica e sito/proprietà di legame differenti; tuttavia, diversi studi hanno dimostrato un'elevatissima concordanza diagnostica tra questi radiofarmaci nell'identificazione dell'amiloidosi cerebrale, supportando la loro intercambiabilità nella pratica clinica.

I traccianti fluorinati presentano una certa lipofilia, a cui consegue un'elevata captazione aspecifica del radiofarmaco a livello della mielina presente fisiologicamente nella sostanza bianca, non legata all'amiloido patologica. Questo fenomeno, noto come "White Matter Binding" riduce il contrasto fisiologicamente presente tra la corteccia e le strutture profonde: in condizioni fisiologiche c'è una netta demarcazione tra sostanza bianca e sostanza grigia mentre in condizioni patologiche, tale demarcazione si riduce a causa dell'accumulo di amiloide in sede corticale, rendendo l'immagine più sfumata (Arminio & Pioreschi, 2022; Doroudinia et al., 2026).

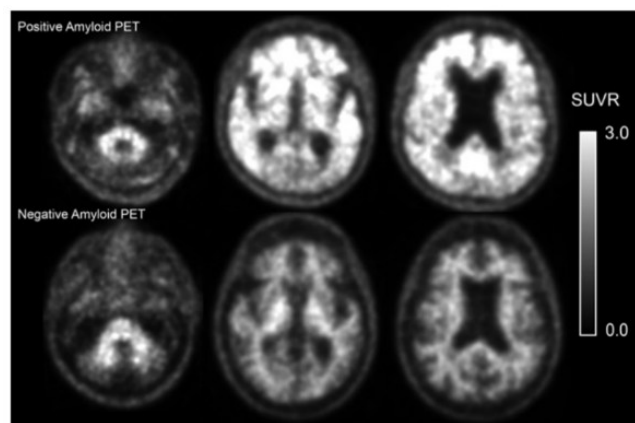


Figura 13, tratta da Casper e Bolin 2026. La scansione PET negativa in basso mostra una differenziazione ben preservata tra sostanza bianca e sostanza grigia in tutti i lobi. La scansione PET negativa in alto mostra la perdita di tale differenziazione con assorbimento del tracciante aumentato nelle

Sulla base della valutazione visiva delle immagini, il medico nucleare esperto può classificare l'esame come negativo (radiofarmaco localizzato prevalentemente nella sostanza bianca), o positivo (legame in una o più regioni corticali o nello striato per 18F-Flutemetamol) secondo le linee guida specifiche del produttore (Pemberton et al., 2022).

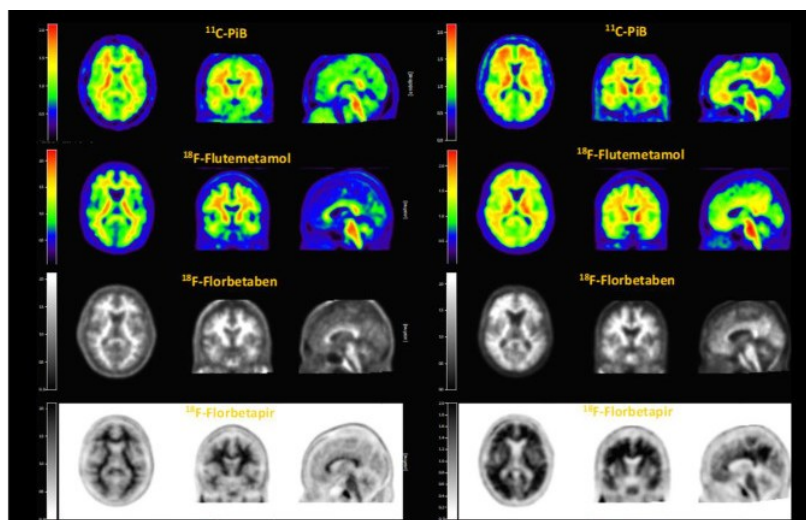


Figura 14, tratta e modificata da Pemberton et al., 2022. Mostra un confronto visivo tra scansioni PET ottenute con i diversi traccianti. A sinistra scansioni negative, a destra scansioni positive

1.4.3. Indicazioni

Come è stato già descritto nei paragrafi precedenti, nell'attuale panorama diagnostico della Malattia di Alzheimer, la rilevazione dell'amiloidosi in vivo si avvale principalmente di due metodiche: l'analisi del CSF ottenuta mediante rachicentesi (o puntura lombare) e l'imaging molecolare con PET amiloide. L'utilizzo della PET amiloide nella pratica clinica è regolamentato dalle linee guida, che sono state aggiornate nel 2025 grazie al lavoro dell'Alzheimer Association e della Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI). L'esecuzione della PET è considerata appropriata nei seguenti casi (Rabinovici et al., 2025):

- Pazienti con MCI o demenza a esordio precoce (età ≤ 65 anni) in cui si sospetta l'AD.

- Pazienti con MCI o demenza compatibile con AD (presentazione tipica amnesica) con esordio a 65 anni o più. Questo punto rappresenta un'importante novità rispetto ai vecchi criteri del 2013: storicamente l'esame era considerato inappropriato per gli anziani con classici sintomi amnestici poiché si riteneva che il livello di incertezza clinica fosse così basso da rendere l'esame PET privo di reale valore aggiunto e incapace di modificare la gestione terapeutica del paziente. Inoltre, il riscontro di placche amiloidi è comune anche in soggetti anziani sani o asintomatici per cui si credeva che la PET positiva non potesse garantire che l'amiloide fosse l'effettiva causa di demenza (Johnson et al., 2013).

I recenti studi hanno invece dimostrato che, paradossalmente, all'aumentare dell'età diminuisce la probabilità che i sintomi amnesici siano causati esclusivamente dall'Alzheimer a causa della frequente prevalenza di altre patologie coesistenti con sintomi clinici simili. È stato quindi osservato che, nel 15-20% dei pazienti anziani con diagnosi clinica di probabile AD si ottiene poi una PET negativa. Questo porta a comprendere, come in questa fascia di popolazione l'indagine PET possa avere un importante valore predittivo negativo. Permette quindi di escludere la presenza di AD, salvando alcuni pazienti da una diagnosi errata (Rabinovici et al., 2025).

- Pazienti con MCI o demenza compatibile con AD ma con presentazione atipica (presentazione clinica non amnesica, progressione rapida o lenta, presentazione a eziologia mista).
- Pazienti con MCI o demenza con risultati sui biomarcatori liquorali equivoci o inconcludenti.

Updated appropriate use criteria for amyloid PET (2025)

Clinical Scenarios for Amyloid PET
Appropriate
Clinical Scenario #5: Patients presenting with mild cognitive impairment (MCI) or dementia who are younger than 65 years and in whom AD pathology is suspected
Clinical Scenario #6: Patients presenting with MCI or dementia syndrome that is often consistent with AD pathology (amnesic presentation) with onset at 65 years or older
Clinical Scenario #7: Patients presenting with MCI or dementia syndrome that could be consistent with AD pathology but has atypical features (eg, nonamnesic clinical presentation, rapid or slow progression, etiologically mixed presentation)
Clinical Scenario #11: Patients presenting with MCI or dementia with equivocal or inconclusive results on recent CSF biomarkers

Figura 15, tratta e modificata da Rabinovici et al, 2025, criteri di uso appropriato aggiornati per la PET amiloide

L'utilizzo della metodica PET è considerato inappropriato nei seguenti casi (Rabinovici et al., 2025):

- Pazienti cognitivamente sani, anche se a rischio aumentato di AD per genotipo APOE ε4 o storia familiare significativa.
- Pazienti con declino cognitivo soggettivo, non confermato dai test neuropsicologici.
- Pazienti con esami liquorali (CSF) già conclusivi, siano essi compatibili o non compatibili con AD. L'unica eccezione a questa regola si applica qualora il paziente, già risultato positivo al liquor, debba essere valutato quantitativamente (scala Centiloid) per determinare l'eleggibilità alle terapie modificanti la malattia.
- Per determinare la gravità della malattia o monitorarne la progressione.
- Per scopi non clinici (ad esempio per fini legali) o in sostituzione alla genetica.

1.4.4. Biomarcatori a confronto: CSF vs PET Amiloide

L'analisi del liquor e l'imaging molecolare PET sono entrambe metodiche validate per l'identificazione in vivo di patologia amiloidea ma presentano importanti differenze dal punto di vista fisiopatologico, logistico ed economico.

Dal punto di vista biologico, l'analisi del liquor permette di quantificare la concentrazione delle proteine in forma solubile (es. Aβ42) individuando uno stato patologico in atto basato sulla clearance alterata delle proteine. La PET invece mette in evidenza gli aggregati insolubili (fibrille), permettendo di avere un'idea visiva topografica della presenza di placche neuritiche (solide) a livello cerebrale.

Dal punto di vista clinico però la rachicentesi ha il grande vantaggio di permettere il dosaggio simultaneo di più biomarcatori (come tau e amiloide) da un unico prelievo a un costo inferiore, rimanendo spesso l'esame di prima linea, nonostante il fatto che si tratti di una procedura invasiva (Frisoni et al., 2024). La PET amiloide è una metodica meno invasiva, che diventa indagine di elezione in caso di rifiuto della puntura lombare e controindicazioni mediche.

Considerando queste differenze, si sta procedendo verso lo sviluppo di un modello diagnostico in cui le due metodiche diventano complementari e integrate.

È stato quindi sviluppato un algoritmo diagnostico in cui l'utilizzo della PET è subordinato al profilo biologico emerso dall'analisi del liquor (Frisoni et al., 2024; Rabinovici et al., 2025):

- Profilo A inconclusivo: in caso di risultati liquorali tecnicamente non conclusivi o equivoci, c'è un'indicazione assoluta per la PET amiloide, che viene a rappresentare il gold standard.
- Profilo A+T-: il reperto isolato di amiloide potrebbe rappresentare uno stadio patologico precocissimo, ma anche una co-patologia. La PET amiloide è raccomandata.
- Profilo A+T+: l'utilizzo della PET a scopi diagnostici è considerato inappropriato. Il suo impiego diviene appropriato esclusivamente a fini terapeutici.
- Profilo A-: il liquor negativo esclude la presenza di amiloidosi cerebrale quindi la PET amiloide non è indicata.

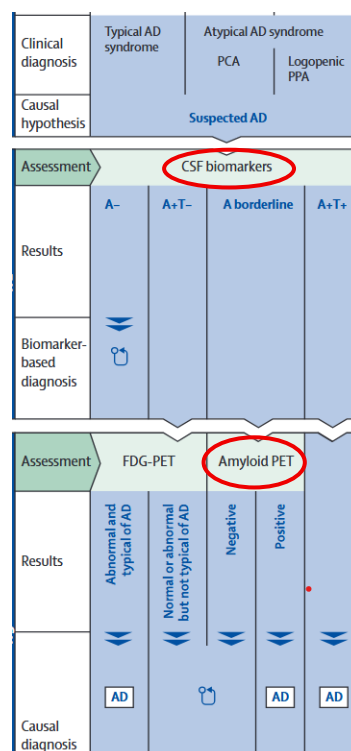


Figura 16, tratta e modificata da Frisoni et al 2024. Percorso diagnostico integrato con biomarcatori liquorali, FDG-PET e PET amiloide nei fenotipi tipici e atipici di AD

1.4.5. Oltre l'AD: diagnosi differenziale in medicina nucleare

Un importante aspetto da considerare durante l'interpretazione di una PET amiloide è che la sua positività non è sinonimo di AD ma può essere anche sottostante ad altre condizioni cliniche o parafisiologiche, come:

- invecchiamento fisiologico: l'accumulo di amiloide cerebrale cresce con l'avanzare dell'età anche nei soggetti sani. La prevalenza di positività alla PET a 50 anni è di circa il 10%, per poi crescere e superare il 45% a 90 anni, anche in assenza di sintomi cognitivi (Rabinovici et al., 2025).
- Angiopatia Amiloide Cerebrale (CAA): in cui è presente una deposizione patologica di amiloide a livello dei vasi sanguigni cerebrali. Rappresenta un importante fattore di rischio vascolare e una controindicazione alla somministrazione di anticorpi monoclonali (lecanemab, donanemab), visto l'aumentato rischio di gravi reazioni avverse (ARIA) (Villain et al., 2025).
- Altre demenze neurodegenerative: nella Demenza a corpi di Lewy (DLB) la co-patologia amiloidea è molto frequente (dal 35% al 40% dei casi, aumentando ulteriormente con l'età) e circa il 50% dei pazienti affetti da DLB presenta all'esame autoptico le caratteristiche centrali della neuropatologia dell'Alzheimer, comprese le placche amiloidi e i grovigli neurofibrillari di tau, motivo per cui la PET non è sufficiente per distinguerla dall'AD (Rabinovici et al., 2025).

Nella Demenza Fronto-Temporale (FTD) le placche amiloidi non fanno tipicamente parte dello spettro della patologia quindi in una FTD isolata la PET amiloide risulterà negativa; tuttavia, si può riscontrare una positività in una minoranza di pazienti anziani a causa del fisiologico invecchiamento cerebrale.

Per ovviare a questo problema altre due metodiche diagnostiche di medicina nucleare possono risultare risolutive:

- PET cerebrale con ¹⁸F-FDG, tracciando il metabolismo glucidico permette di distinguere le demenze grazie a pattern di neurodegenerazioni tipici; si riscontra solitamente un ipometabolismo temporo-parietale nell'AD, fronto-temporale anteriore nella FTLT, esteso al lobo occipitale nella DLB (Chételat et al., 2020, 2021; Rabinovici et al., 2025). Si utilizza come diagnostica

integrativa quando si sospetta una patologia non AD, in presenza di un quadro clinico atipico, o quando l'esame amiloideo è risultato non risolutivo o negativo.

- Imaging dopaminergico (es. 123I-DaTscan), valutando il sistema presinaptico, una ridotta captazione striatale può confermare compromissione dopaminergica in caso di DLB, distinguendola dall'AD e dall'FTLD (Chételat et al., 2020, 2021; Rabinovici et al., 2025). Si utilizza quando il paziente presenta sintomi motori associati al declino cognitivo.

1.5. La scala Centiloid

1.5.1. Premesse

Un importante presupposto da tenere a mente durante la trattazione dei prossimi paragrafi è che la valutazione visiva qualitativa delle immagini PET rappresenta un metodo diagnostico eccellente ed estremamente accurato per escludere o confermare la presenza di amiloidosi cerebrale. La letteratura scientifica, infatti, dimostra che la concordanza tra patologia reale e lettura visiva presenta tassi di sensibilità e specificità molto alti. Per questo motivo, l'osservazione qualitativa condotta seguendo le linee guida è assolutamente valida e rappresenta il gold standard diagnostico.

Tuttavia, la sola indagine visiva non è capace di quantificare le variazioni del carico patologico nel tempo, elemento fondamentale a seguito della recente introduzione di nuove terapie farmacologiche modificanti la malattia, come gli anticorpi monoclonali anti-amiloide (come lecanemab o donanemab) (Mathoux et al., 2026; Morbelli et al., 2026).

Prima dell'introduzione della scala Centiloid, i software utilizzati in medicina nucleare quantificavano il carico di amiloide utilizzando il parametro SUVR (Standardized Uptake Value ratio). Si tratta di un valore semi-quantitativo calcolato come il rapporto tra la captazione del radiofarmaco nella corteccia cerebrale e la sua captazione in una regione di riferimento priva di amiloide, tipicamente il cervelletto (Pemberton et al.,

2022). Il SUVR però ha un importante limite dato dal fatto che i suoi valori variano a seconda del tipo di tracciante utilizzato, dei protocolli di acquisizione (ad esempio tempo post-iniezione e scanner) e dalle pipeline analitiche utilizzate (ad esempio software di elaborazione delle immagini, regioni di interesse) (Iaccarino et al., 2025; Klunk et al., 2015).

1.5.2. Principi di funzionamento

Nel 2015 è stata introdotta da Klunk et al. la scala Centiloid (CL), una metodica standardizzata e universale che, attraverso formule matematiche di trasformazione lineare, permette di convertire i valori SUVR in valori numerici con un'unità di misura comune, rendendo i risultati confrontabili tra loro. Gli obiettivi principali di questo approccio sono: facilitare il confronto dei risultati della PET amiloide tra i diversi centri, definire soglie precoci per la positività all'amiloide e l'intervallo di positività nell'AD, rappresentare in modo robusto il cambiamento longitudinale e permettere confronti tra traccianti (Krishnadas et al., 2021). La costruzione della scala Centiloid si basa su due estremi di calibrazione, definiti "punti di ancoraggio" (Iaccarino et al., 2025; Klunk et al., 2015; Pemberton et al., 2022):

- 0 CL: rappresenta la quantità media di deposizione di amiloide riscontrata in soggetti di controllo giovani (età ≤ 45 anni) con un'elevata certezza di essere soggetti negativi all'amiloide.
- 100 CL: rappresenta la quantità media di deposizione globale di amiloide riscontrata nel cervello di un paziente con AD tipica di grado lieve-moderato.

Essendo una scala di misurazione continua, lo 0 e il 100 non rappresentano i limiti assoluti della scala; l'elaborazione di un'immagine PET può infatti generare anche valori negativi, inferiori allo 0, o valori positivi superiori a 100.

Il metodo originale sviluppato per calcolare i Centiloidi richiedeva l'uso di una Risonanza Magnetica (MRI) strutturale ad alta risoluzione, necessaria per delineare l'anatomia cerebrale, segmentare le regioni di interesse, e sovrapporre il segnale PET

(Klunk et al., 2015). L'uso dell'MRI in questo contesto però allungava i tempi diagnostici oltre ad avere costi elevati e a causare potenziali errori di disallineamento, poiché le scansioni PET e MRI sono acquisite in momenti diversi e su macchinari diversi. La ricerca si è quindi concentrata su approcci “MRI-free” e, attraverso sistemi basati sul Deep Learning, è diventato possibile utilizzare direttamente le immagini della Tomografia Computerizzata (TC). Poiché la scansione TC viene già acquisita di routine in sequenza con la PET all'interno dello stesso macchinario (PET/TC) e condividendo il medesimo lettino, questo approccio mantiene costante il posizionamento del paziente, riducendo drasticamente gli errori di co-registrazione spaziale (Yoon et al., 2025).

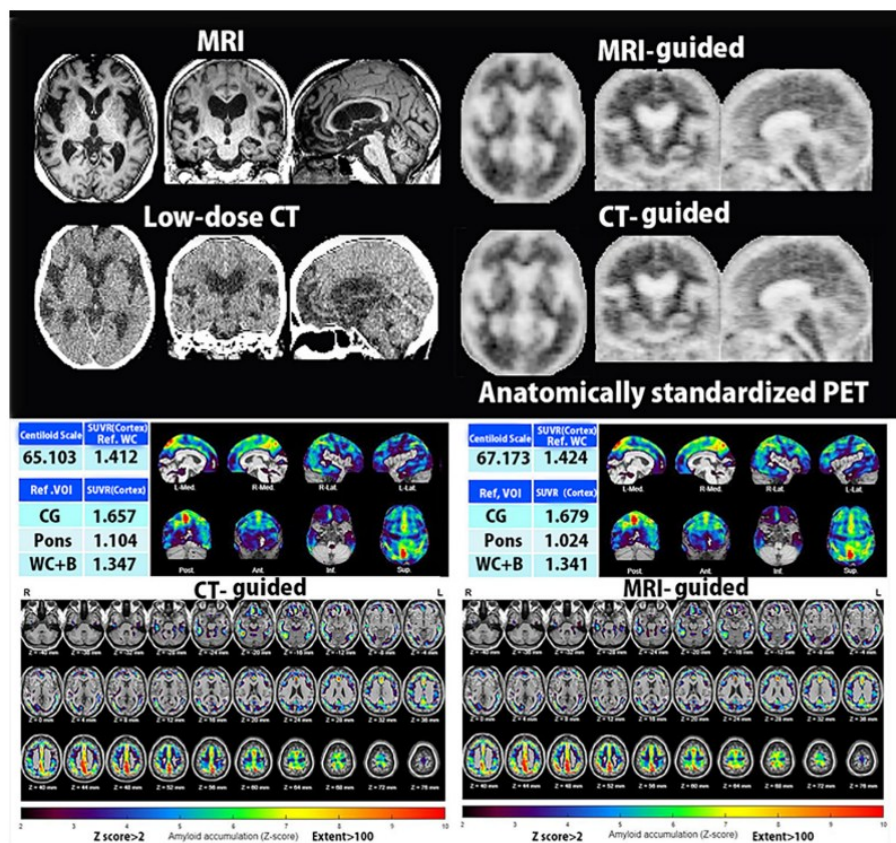


Figura 17, tratta da Matsuda et al 2023. Confronto visivo tra risultati generati utilizzando MRI e TC a bassa dose nello stesso paziente. Le mappe a colori della PET amiloide ottenute risultano pressoché sovrapponibili, confermando l'accuratezza degli approcci MRI-free

La quantificazione avviene misurando la captazione del radiotracciante in una regione bersaglio corticale globale rispetto alla captazione in una regione di riferimento

verosimilmente priva di accumulo patologico, solitamente l'intero cervelletto. Il SUVR così ottenuto non è un dato universale, per renderlo tale viene trasformato in unità Centiloid attraverso un'equazione matematica lineare, specifica per il tracciante utilizzato. Quest'equazione è stata creata in fase di validazione confrontando la resa del tracciante specifico con quella del ^{11}C -PiB, considerato lo standard storico di riferimento per la PET amiloide (Pemberton et al., 2022).

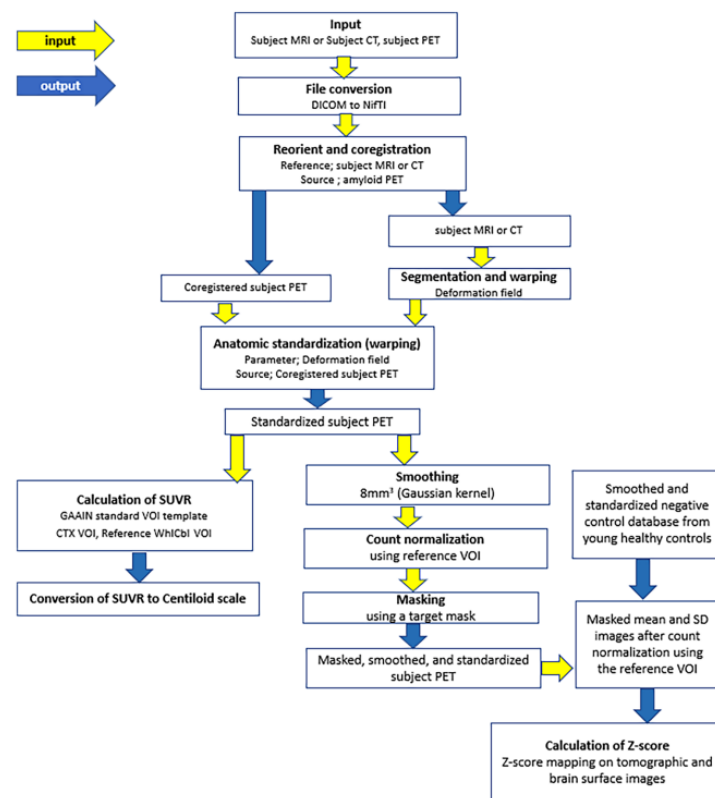


Figura 18, tratta da Matsuda et al. 2023. Lo schema riassume i passaggi sequenziali per arrivare alla quantificazione: dalla co-registrazione dell'immagine PET con l'imaging strutturale (RM o TC), all'estrazione del SUVR mediante regioni di interesse, fino alla conversione

1.5.3. Interpretazione

La scala Centiloid fornisce quindi una misurazione continua del carico di amiloide, ma per poter interpretare tale dato nella pratica clinica e in ambito terapeutico si rende necessaria l'identificazione di soglie (cut-off) che permettano di classificare lo stato patologico del paziente. Si tratta di una tematica molto dibattuta

poiché i cut-off possono variare considerevolmente a seconda che il valore PET venga confrontato ad esempio con il reperto autoptico, con la lettura visiva del medico, oppure con i risultati dei biomarcatori nel liquor. Sono state quindi identificate tre principali fasce di riferimento (Amadoru et al., 2020; Collij et al., 2024):

- Valori < 10 CL escludono in modo robusto la presenza di patologia amiloidea a livello cerebrale.
- Valori > 30 CL identificano con certezza la presenza di patologia amiloidea a livello cerebrale.
- Valori compresi tra 10 e 30 CL costituiscono la cosiddetta zona grigia, che rappresenta la fase di passaggio da una deposizione amiloidea sparsa alla presenza moderata di placche neuritiche.

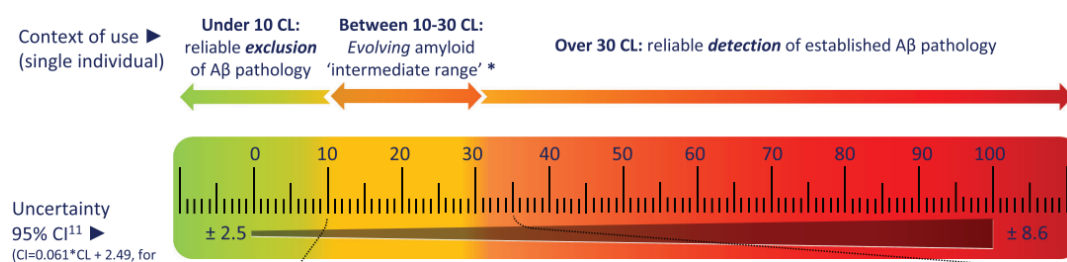


Figura 19, tratta da Collij et al. 2023. Illustra il concetto di misurazione continua: da una scansione negativa prima di accumulo (0CL), a valori intermedi (10-30) fino a scansioni con elevato carico patologico (>30 CL)

All'interno della zona grigia, sono stati individuati specifici cut-off che variano a seconda del parametro di riferimento utilizzato. Ad esempio, aggregando i dati dei vari studi, emerge un cut-off mediano di 24,1 CL considerato ottimale per predire un livello di amiloide moderato confermato a livello autoptico, mentre un valore mediano di 25,9 CL è considerato un valore soglia per predire la valutazione visiva della PET effettuata dal medico nucleare. Valori intorno a 12 CL sono in grado di predire le primissime alterazioni relative all'AD nel CSF (Iaccarino et al., 2025; Salvadó et al., 2019).

Sebbene i cut-off appena descritti rappresentino strumenti utili per classificare la presenza di patologia amiloidea, è importante ricordare che i valori Centiloid si collocano su un continuum e valori più elevati riflettono un aumento progressivo della deposizione di amiloide. L'interpretazione olistica di un determinato valore CL dovrebbe tenere in considerazione anche le sue relazioni con altri standard di riferimento clinici, bioumorale e anatomopatologici (Iaccarino et al., 2025)

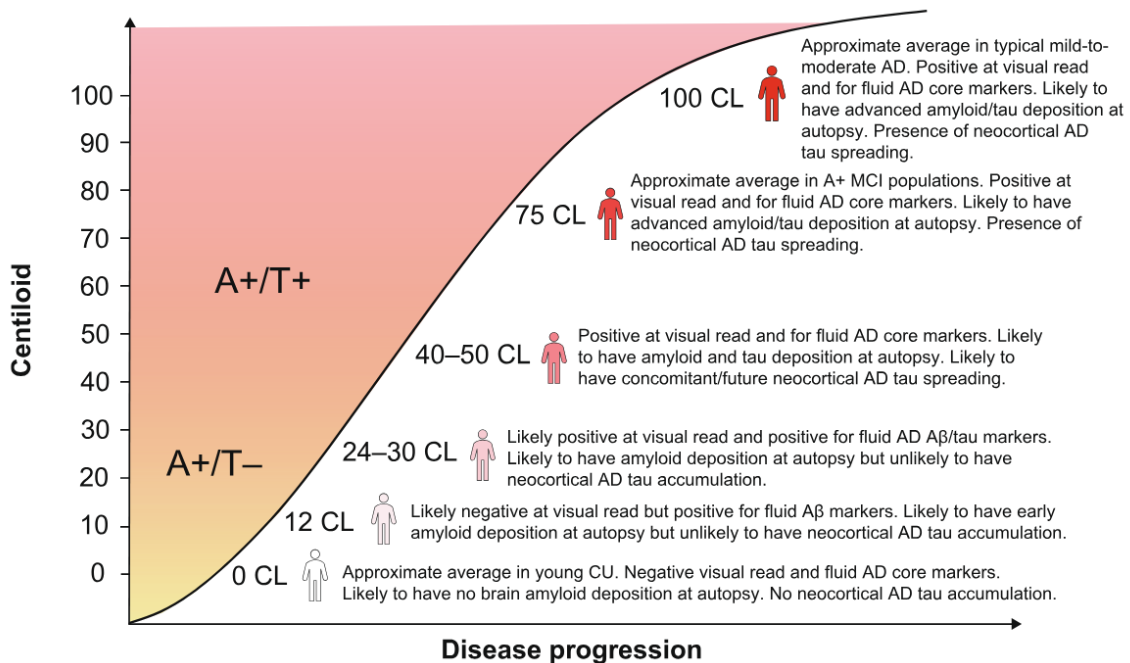


Figura 20 tratta da Iaccarino et. al 2025, rappresentazione visiva dell'andamento dei centiloidi con la progressione della malattia

1.5.4. Ruolo della scala Centiloid nei trattamenti per l'AD

Nello scenario terapeutico dell'AD in recente evoluzione la scala Centiloid assume un ruolo clinico imprescindibile, diventando lo strumento cardine per la gestione dei pazienti soprattutto in diverse fasi del percorso di trattamento;

Per poter beneficiare degli anticorpi monoclonali, i pazienti devono presentare un carico patologico di amiloide confermato. Tale positività può essere validamente documentata tramite biomarcatori fluidi (liquor o plasma) oppure mediante imaging. Qualora l'eleggibilità venga stabilita mediante PET amiloide, la letteratura indica un valore Centiloid > 30 come criterio oggettivo di inclusione clinica (Bollack et al., 2024, 2024; Collij et al., 2024). Valori compresi nella zona grigia, ed in particolare tra 20 e

30 CL richiedono cautela e tali soglie non dovrebbero essere usate come criterio isolato per decisioni terapeutiche (Morbelli et al., 2026). Il valore Centiloid basale inoltre sembra essere utile per stratificare i potenziali benefici del trattamento; valori > 60-70 CL possono essere predittivi di una significativa e concomitante deposizione di proteina tau, aspetto che nei trial sul donanemab è stato associato a un minore beneficio clinico (Morbelli et al., 2026).

Un gruppo di lavoro promosso dall'Alzheimer Association propone la terminologia "Treatment-Related Amyloid clearance" (TRAC) per indicare l'evidenza di biomarker per l'eliminazione dei depositi di A β cerebrali. Questo termine evidenzia che i meccanismi naturali della malattia sono stati alterati e si applica agli individui che soddisfano tre criteri:

- Presentano, prima dell'inizio del trattamento, una conferma con biomarcatori della deposizione cerebrale di β -amiloide.
- Ricevono una terapia diretta contro la patologia amiloidea.
- Mostrano a un controllo di follow-up, la normalizzazione totale o parziale del biomarcatore rispetto ai livelli pretrattamento.

Il gruppo di lavoro sostiene solo l'uso della PET come possibile biomarcatore post-trattamento, sottolineando il ruolo della quantificazione per stabilire il grado di clearance e distinguere tra:

- TRAC completo (full TRAC), quando i livelli alla PET scendono sotto la soglia di positività, riportandosi nel range "negativo" (con valori di cut-off compresi tra 15 e 25 CL).
- TRAC parziale (partial TRAC), quando i livelli si riducono in modo significativo rispetto al valore basale ma restano sopra la soglia di positività (La Joie et al., 2025).

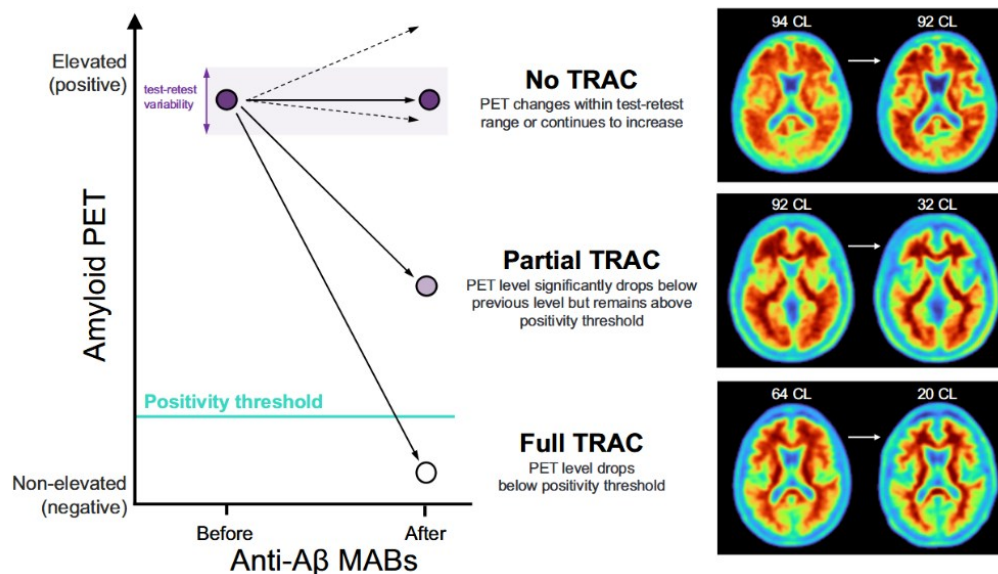


Figura 21, tratta da La Joie et. Al 2025. Risposta della PET amiloide alla terapia anti-A β , distinta in assenza di clearance (No TRAC), riduzione parziale (Partial TRAC) e negativizzazione sottosoglia (Full TRAC).

La riduzione del carico amiloideo indotta dalla terapia è notevole se paragonata al normale decorso biologico, i dati longitudinali indicano infatti che, in assenza di trattamento, l'accumulo di amiloide avviene a un ritmo di circa 3-5 CL all'anno (Bollack et al., 2024; Collij et al., 2024), mentre gli anticorpi monoclonali inducono un abbattimento marcato del carico amiloideo: con riduzioni comprese tra 60 e 85 CL. Il margine di errore tecnico della PET tra due misurazioni (variabilità test-retest) è stimato tra 2,5 e 3,5 CL, valore ampiamente minore della riduzione del carico amiloideo (Shekari et al., 2024). I dati dei trial associano il beneficio clinico al raggiungimento della negatività entro 12-18 mesi (Collij et al., 2024; Morbelli et al., 2026). Infine, il Centiloid assume un ruolo importante anche per poter valutare l'interruzione della terapia ed il follow-up: nella fase III del trial clinico con donanemab, la somministrazione del farmaco veniva interrotta quando la PET documentava un valore inferiore a 11 CL in una singola scansione, oppure valori compresi tra 11 e 25 CL in due scansioni consecutive. Questo tipo di approccio permette di evitare infusioni non necessarie, riducendo i costi e limitando il rischio di effetti collaterali, come le anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA) (Collij et al., 2024; Morbelli et al., 2026). In seguito alla sospensione, inoltre, il monitoraggio con Centiloid permette di individuare un eventuale riaccumulo di placche, fornendo un parametro oggettivo per valutare la necessità di riprendere il trattamento. (Collij et al., 2024).

2 Obiettivo dello studio

L'utilizzo della PET amiloide nella diagnosi della malattia di Alzheimer nei pazienti con deficit cognitivi è un argomento che ha vissuto un'importante evoluzione nel corso degli ultimi anni. L'approvazione di nuovi trattamenti disease-modifying rende la scala Centiloid uno strumento fondamentale per la gestione del paziente.

L'obiettivo di questo studio è, in primo luogo, quello di indagare con un approccio retrospettivo in che modo la PET amiloide, utilizzata come strumento diagnostico, abbia influenzato il percorso dei pazienti con MCI nella realtà del centro ospedaliero universitario di Modena. In secondo luogo, lo studio si è posto l'obiettivo di analizzare in che modo il valore quantitativo Centiloid, non ancora in uso nel centro al momento dell'esecuzione dell'esame PET, possa rivelarsi un utile strumento integrativo. Sono state pertanto formulate sei specifiche domande di ricerca:

- 1) In quanti pazienti il risultato della PET amiloide abbia modificato l'indirizzo diagnostico formulato al momento della prima osservazione clinica.
- 2) Quale sia stata l'accuratezza diagnostica della PET amiloide considerando come standard di riferimento (gold standard) l'assetto amiloideo atteso sulla base della diagnosi definitiva, nel totale dei pazienti e nel sottogruppo dei pazienti inquadrati come forme dubbie alla prima osservazione.
- 3) Quale sia il grado di concordanza tra il dato qualitativo della lettura visiva e il dato quantitativo Centiloid (rispetto ai valori soglia), allo scopo di valutare l'utilità della quantificazione come strumento di supporto, in particolare in assenza di lettori esperti;
- 4) Se il carico amiloideo espresso in Centiloid differisca tra i pazienti con diagnosi di AD tipica e i pazienti con diagnosi di AD in forma atipica (bvAD, lvPPA, PCA); e se il carico amiloideo differisca tra i pazienti con diagnosi di AD e i pazienti con diagnosi di bvAD.
- 5) Se esista una relazione tra il valore Centiloid e il punteggio al Mini-Mental State Examination (MMSE) ottenuto alla prima osservazione clinica nei

pazienti con diagnosi definitiva AD (AD tipica, bvAD, lvPPA e PCA) e, in particolare, nel sottogruppo di pazienti con diagnosi di AD tipica e nel sottogruppo di pazienti con diagnosi di AD atipica (bvAD, lvPPA e PCA)

- 6) Se esista una specifica distribuzione del tracciante in 6 aree corticali di interesse nei pazienti con AD tipica; e se sussistano differenze nella distribuzione regionale della captazione tra i pazienti con diagnosi di AD e quelli con diagnosi di bvAD.

3 Materiali e Metodi

3.1. Disegno dello studio e popolazione

È stato condotto uno studio osservazionale, retrospettivo e monocentrico, presso la Struttura complessa di Medicina Nucleare del centro ospedaliero universitario di Modena.

Sono stati inclusi i pazienti sottoposti a PET amiloide tra il 2019 e il 2025, seguiti clinicamente dalla Struttura di Neurologia dell'Ospedale Civile di Baggiovara per un deficit cognitivo. È importante tenere presente che presso il centro, in accordo con l'algoritmo diagnostico discusso nei paragrafi precedenti di questo elaborato, l'analisi del liquido cefalorachidiano rappresenta, ove possibile, l'indagine di prima linea per la rilevazione in vivo della patologia amiloidea; coerentemente a ciò, la PET è stata richiesta nei pazienti che presentavano controindicazioni alla procedura di rachicentesi, che rifiutavano la stessa, o per i quali l'esame del liquor avesse fornito un risultato non conclusivo o equivoco. Sono stati esclusi i pazienti per i quali non era disponibile una documentazione clinico-neurologica sufficiente per ricostruire il percorso diagnostico, ovvero in assenza di almeno uno dei seguenti elementi: l'inquadramento fenotipico alla prima osservazione, il fenotipo diagnostico e la disponibilità di almeno una valutazione cognitiva (MMSE/MoCA).

A seguito dell'applicazione dei criteri di selezione, la casistica complessiva risulta costituita da 60 pazienti di cui 32 di sesso maschile (53,3%) e 28 di sesso femminile (46,7%). L'età media al momento dell'esecuzione della PET era di 70,1 (deviazione standard 5,9; range 56-82 anni).

3.2. Raccolta dei dati

I dati di neuroimaging e i dati clinici sono stati raccolti retrospettivamente a partire dai referti di Medicina Nucleare e dalla documentazione clinica neurologica, e organizzati in un database elettronico. Per ciascun paziente sono state registrate le seguenti categorie di variabili:

- Dati anagrafici: identificativo anonimizzato, data di nascita, età e sesso.
- Dati della PET amiloide: data di esecuzione dell'esame ed esito qualitativo della valutazione visiva, eseguita da un medico nucleare esperto in conformità con le linee guida specifiche per il tracciante impiegato.
- Quantificazione del carico amiloideo: valore del Centiloid score (variabile continua) ed esito della quantificazione rispetto ai cut-off di riferimento (classificato come positivo, negativo o dubbio). Sono stati inoltre raccolti i valori SUVr relativi a sei regioni di interesse corticali: giro del cingolo anteriore, lobo frontale, lobo parietale, giro del cingolo posteriore, precuneo e lobo temporale; oltre al valore SUVr medio globale (SUVr Average).
- Dati clinici alla prima osservazione del paziente: data, fenotipo clinico riscontrato e relativo assetto amiloideo atteso; punteggi ottenuti al MMSE e/o al MoCA al momento della prima osservazione.
- Dati clinici al momento della diagnosi: data della visita, fenotipo diagnostico stabilito al follow-up e relativo assetto amiloideo atteso; punteggi ottenuti ai test cognitivi (MMSE e MoCA) al momento della diagnosi.
- Dati clinici di follow-up: punteggi ottenuti all'ultima somministrazione dei test (MMSE e MoCA) e relativa data.

3.2.1. Acquisizione e refertazione immagini PET

Preliminarmente all'esame, ciascun paziente è stato sottoposto ad accurata anamnesi da parte del medico nucleare, necessaria per valutare il quadro clinico ed escludere la presenza di controindicazioni, a cui ha fatto seguito la somministrazione del radiofarmaco. Nella coorte esaminata sono stati utilizzati due diversi traccianti:

- Nei 56 pazienti studiati con ¹⁸F-Flutemetamol (Vizamyl®), l'attività è stata misurata con un calibratore di dose immediatamente prima dell'iniezione; è stata quindi somministrata l'attività raccomandata per un adulto, pari a 185 MBq (Megabecquerel) per via endovenosa in bolo (entro circa 40 secondi) con un volume di iniezione compreso tra 1 ml e 10 ml.
- Nei 4 pazienti studiati con ¹⁸F-Florbetaben (Neuraceq®), previa misurazione in un calibratore di dose, è stata somministrata l'attività raccomandata di 300

MBq, per via endovenosa lenta in bolo (6 sec/ml) con un volume di iniezione compreso tra 0,5 ml e 10 ml.

Per entrambi i traccianti, la dose è stata particolarmente attenzionata nei pazienti con anamnesi di insufficienza renale o epatica. Al termine dell'iniezione, è stato eseguito un lavaggio endovenoso con soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) per assicurare una completa erogazione della dose.

È stato quindi rispettato un tempo di attesa (fase di uptake) di 90 minuti, necessario a garantire la corretta distribuzione del radiofarmaco e il suo legame con i depositi patologici. Al termine di tale fase, sono state eseguite scansioni PET/TC con tomografo Siemens Biograph mCT; sono state acquisite una TC per la correzione dell'attenuazione (120 kV, 100 mAs) e una scansione PET di 20 minuti in modalità statica tridimensionale. Per la ricostruzione delle immagini PET è stato utilizzato l'algoritmo di ricostruzione TrueX+TOF ultra-HD (21 subsets, 4 iterazioni, FWHM 3 mm).

L'interpretazione delle immagini è stata effettuata da un medico nucleare esperto, che ha classificato ciascun esame come positivo o negativo secondo i criteri specifici di ciascuna molecola:

Per il Flutemetamolo (Vizamyl®) le immagini sono state lette utilizzando una scala di colori Sokoloff, Rainbow o una scala simile. Il medico ha confrontato l'intensità del segnale della sostanza grigia corticale con il segnale di massima intensità della sostanza bianca, scorrendo le immagini in modo sistematico a partire dal ponte e procedendo verso l'alto e valutando specifiche regioni indicate dal produttore: lobi frontali e cingolato anteriore; cingolato posteriore e precuneo; aree temporo-parietali inclusa l'insula; lobi temporali laterali; regione striatale. Una regione è stata considerata positiva quando il segnale del tracciante nelle regioni corticali appariva elevato (di intensità uguale o superiore a quella della sostanza bianca adiacente e superiore a quella delle regioni cerebellari ricche di sostanza grigia). Se anche una sola di tali regioni risultava chiaramente positiva, l'intero esame veniva classificato come positivo; in caso contrario, come negativo.

Per il Florbetaben (Neuraceq®) le immagini sono state lette con orientamento transassiale utilizzando una scala di grigi. Il medico ha confrontato l'intensità del segnale della sostanza grigia corticale con il segnale di massima intensità della sostanza bianca, scorrendo le immagini in modo sistematico a partire dal cervelletto e scorrendo verso l'alto attraverso i lobi temporale laterale e frontale, la corteccia cingolata posteriore, il precuneo e il lobo parietale. Ciascuna regione è stata valutata mediante un punteggio di captazione corticale (Regional Cortical Tracer Uptake, RCTU); sulla base dei punteggi ottenuti nelle quattro regioni, la scansione è stata infine classificata come positiva o negativa.

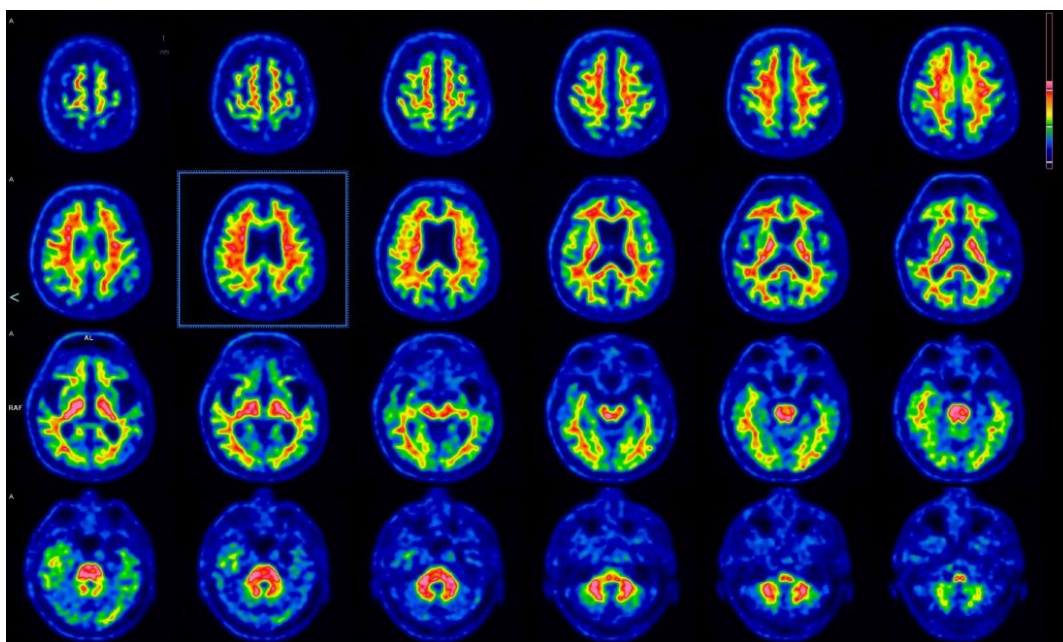


Figura 23, esempio di immagini PET qualitativamente negative. M, 82 anni, CL= - 41,70

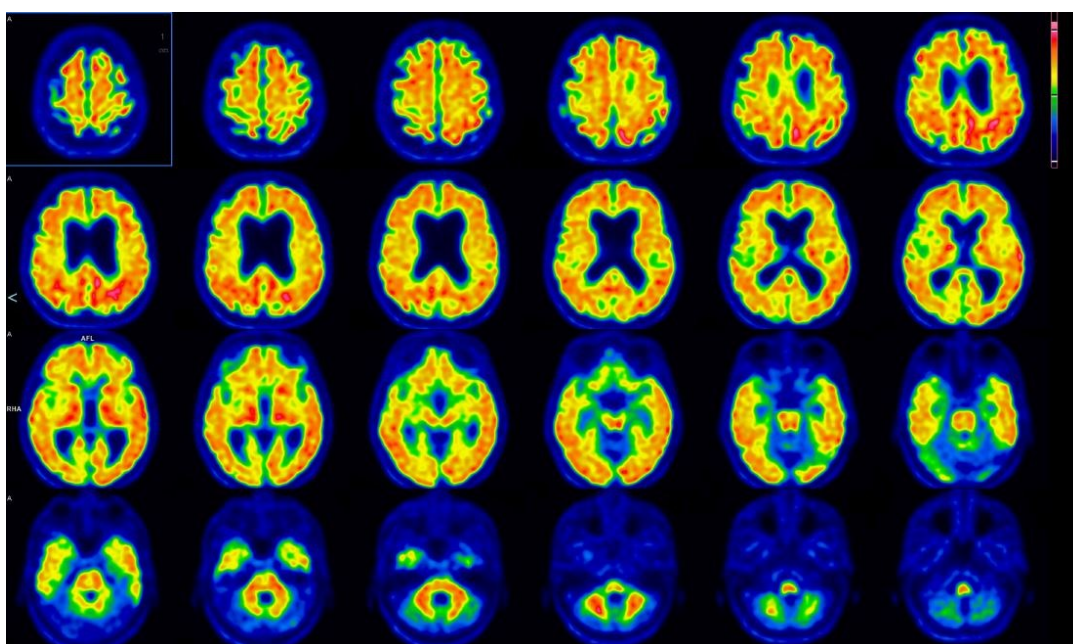


Figura 22, esempio di immagini PET qualitativamente positive. F, 70 anni, CL= 103,30

3.2.2. Quantificazione del carico amiloideo

L'analisi quantitativa del carico amiloideo, espressa nella scala universale Centiloid (CL) non era disponibile al momento dell'esecuzione e della refertazione degli esami, poiché il centro non disponeva di un software dedicato a tale calcolo; la

quantificazione è stata pertanto effettuata a posteriori, ai fini del presente studio, a partire dalle immagini PET già acquisite; In particolare, è stata ottenuta mediante il software syngo.MI neurology Cortical Analysis, che ha recentemente ricevuto l'approvazione normativa in vari paesi e sta diventando sempre più utilizzato come coadiuvante della lettura visiva. Per ciascun paziente, il software ha misurato la captazione del tracciante in sei regioni corticali di interesse, esprimendola come Standardized Uptake Value Ratio (SUVR) rispetto a una regione di riferimento ovvero il ponte per il 18-Flutemetamolo e l'intero cervelletto per il 18F-Florbetaben, oltre al SUVR globale medio e al valore in scala Centiloid.

Va tuttavia considerato che la maggior parte degli approcci volti a quantificare la PET amiloide come valore singolo (come il metodo Centiloid) esclude tipicamente il lobo occipitale. Ciò potrebbe portare ad una sottostima del carico amiloide, con conseguenti valori Centiloid bassi (cioè valori nel “range negativo”) nel contesto, ad esempio, di un legame a predominanza occipitale, seppur raro. Analogamente, il segnale striatale è specificatamente menzionato nelle linee guida relative alla lettura delle immagini con 18F-Flutemetamol, ma non per gli altri due traccianti approvati, ed è incluso in alcuni, ma non in tutti gli approcci di quantificazione. Per questi motivi, è raccomandato utilizzare una combinazione di un'interpretazione visiva approfondita abbinata alla quantificazione delle immagini (ad es., metodo Centiloid, SUVR regionale con valori di riferimento) per confermare l'assenza di un segnale PET elevato in tutte le aree della materia grigia.

3.3. Analisi statistica

Per ogni variabile numerica sono state riportate la numerosità (n), la media, la mediana, la deviazione standard (SD), l'intervallo interquartile (IQR) e il range (minimo-massimo). Le statistiche descrittive hanno guidato la scelta dei test inferenziali.

Poiché molte variabili non risultavano normalmente distribuite e alcuni sottogruppi erano di dimensioni ridotte, i confronti tra due gruppi indipendenti sono stati effettuati mediante il Wilcoxon rank-sum test (Mann–Whitney). Per ogni confronto sono stati

riportati il valore del test e il p-value. Per valutare l'impatto della PET amiloide sull'indirizzo diagnostico è stata costruita una matrice di confusione (positivo/negativo) e calcolate sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (PPV) e valore predittivo negativo (NPV), con i rispettivi intervalli di confidenza al 95% (ottenuti mediante metodi binomiali). L'associazione tra il centiloid score e il punteggio MMSE ottenuto alla prima osservazione del paziente è stata valutata con la correlazione di Spearman (ρ); Tutte le analisi sono state condotte in R; avvalendosi principalmente dei pacchetti: *dplyr*, *ggplot2*, *ggpubr*, *patchwork*, *purrr*. La soglia di significatività statistica è stata fissata a $\alpha = 0.05$ e i p-value sono riportati con tre cifre significative.

4 Risultati

4.1. Analisi descrittiva del campione

La casistica complessiva, ottenuta dopo l'applicazione dei criteri di inclusione ed esclusione, è risultata complessivamente di 60 pazienti, di cui 32 di sesso maschile (53,3%) e 28 di sesso femminile (46,7%). La distribuzione dell'età, rappresentata in *Figura 24*, mostra che la maggior parte dei pazienti aveva un'età compresa tra i 65 e i 75 anni al momento dell'esecuzione della PET amiloide.

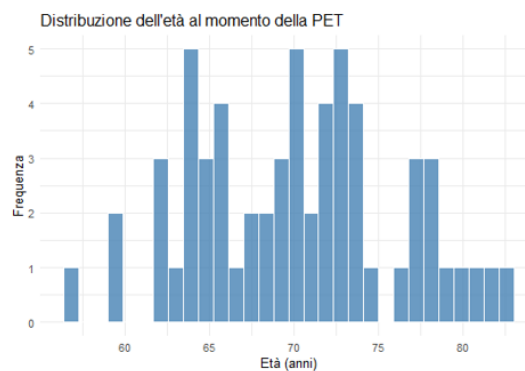


Figura 24, Distribuzione dell'età dei pazienti al momento dell'esecuzione della PET amiloide

Dividendo la popolazione dello studio in due gruppi definiti dall'esito qualitativo della PET (positivo o negativo), la distribuzione è risultata pressoché sovrapponibile, con un'età solo lievemente superiore nei pazienti con PET positiva (media 70,7 anni; mediana 71,8) rispetto ai pazienti con PET negativa (media 69,2; mediana 68,2).

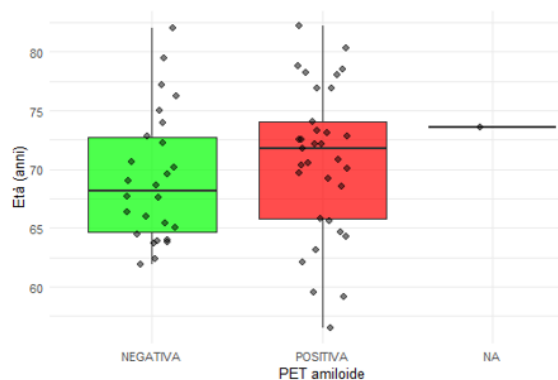


Figura 25, distribuzione dell'età per gruppo di esito qualitativo della PET

L'inquadramento fenotipico formulato al momento della prima osservazione clinica è risultato eterogeneo, con una prevalenza di forme dubbie, riscontrate in 44 pazienti su 60 (73,3 %); in questi casi il quadro clinico non consentiva di orientare la diagnosi verso un'eziologia amiloide-positiva o amiloide-negativa. Nei restanti pazienti erano invece presenti fenotipi clinici maggiormente definiti. Tra questi, il più frequente era la malattia di Alzheimer tipica (AD, 6 pazienti), seguita dall'afasia primaria progressiva variante logopenica (lvPPA, 3 pazienti), seguita a sua volta da varianti meno frequenti quali l'afasia primaria progressiva variante semantica (svPPA, 2 pazienti) e l'atrofia corticale posteriore (PCA, 2 pazienti). Infine, singoli casi erano stati inquadrati come angiopatia amiloide cerebrale (CAA, 1 paziente) demenza frontotemporale comportamentale semantica (sbvFTD, 1 paziente) e afasia primaria progressiva non fluente (nfvPPA, 1 paziente).

Fenotipo alla prima osservazione	n	%
Forme dubbie	44	73,3
AD	6	10,0
lvPPA	3	5,0
svPPA	2	3,3
PCA	2	3,3
sbvFTD	1	1,7
CAA	1	1,7
nfvPPA	1	1,7
Totale	60	100,0

Tabella 1, fenotipo clinico ipotizzato alla prima osservazione

La valutazione cognitiva alla prima osservazione è stata documentata mediante il Mini-Mental State examination (MMSE) disponibile per 54 dei 60 pazienti, con un valore medio di 24,7 (SD 4,4; mediana 26). I valori rilevati risultano complessivamente coerenti con un quadro di deterioramento cognitivo lieve-moderato, in linea con la popolazione di pazienti con MCI o demenza iniziale candidati all'indagine. Nella maggior parte dei pazienti, la PET è stata eseguita entro il primo anno dalla prima osservazione.

4.2. Valutazione 1: Modifica indirizzo diagnostico con PET amiloide

Alla valutazione visiva qualitativa la PET amiloide è stata classificata positiva in 33 pazienti (55%), negativa in 26 pazienti (43,3%) e dubbia in un singolo paziente (1,7%).

Sulla base del fenotipo dementigeno ipotizzato alla prima osservazione, i pazienti sono stati classificati a seconda del quadro PET amiloide atteso, come segue: positivo in pazienti con sospetta patologia amiloidea (AD, bvAD, lvPPA, PCA, CAA, 12 pazienti); negativo in pazienti con sospetta patologia non amiloidea (svPPA, sbvFTD, nvPPA, 4 pazienti), non applicabile in pazienti con MCI senza un chiaro inquadramento fenotipico (classificati come forme dubbie, 44 pazienti). Al fine di indagare il ruolo della PET amiloide nella modifica dell'indirizzo diagnostico iniziale, l'esito qualitativo della PET amiloide è stato posto in relazione con l'assetto amiloideo atteso sulla base del fenotipo dementigeno ipotizzato alla prima osservazione (positivo, negativo o non applicabile). Tutti i 12 pazienti inquadrati con un fenotipo per il quale era atteso un accumulo amiloideo sono risultati positivi alla PET amiloide. Dei 4 pazienti con fenotipo per cui era atteso un assetto amiloideo negativo, 3 sono risultati negativi alla PET mentre uno è risultato positivo. Dei 44 pazienti classificati alla prima osservazione come forme dubbie (ovvero il gruppo più numeroso) 23 sono risultati negativi, 20 positivi e uno dubbio.

	PET Amiloide (esito qualitativo)			Totale
PET attesa per fenotipo 1ª osservazione	Dubbia	Negativa	Positiva	
Negativa	0	3	1	4
Positiva	0	0	12	12
NA (forme dubbie)	1	23	20	44

Tabella 2, esito PET amiloide rispetto al fenotipo atteso alla prima osservazione.

Complessivamente il risultato della PET amiloide ha modificato l'indirizzo diagnostico in 45 pazienti su 60 (75%), di cui 44 pazienti con valutazione clinica iniziale dubbia e un paziente con assetto amiloideo atteso negativo e PET risultata positiva.

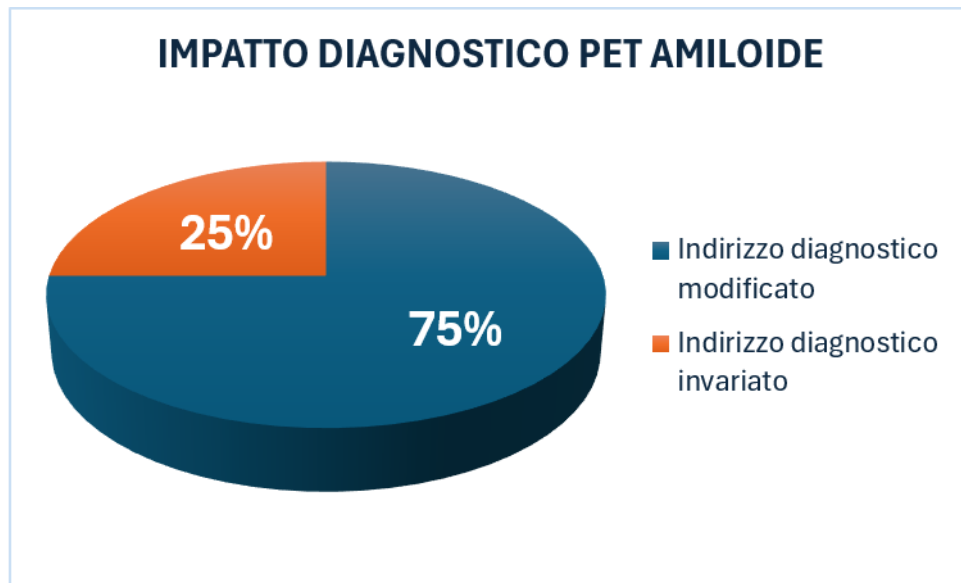


Figura 26, grafico a torta che rappresenta l'impatto diagnostico della PET amiloide.

4.3. Valutazione 2: Accuratezza diagnostica della PET amiloide

Per valutare l'accuratezza diagnostica della PET amiloide sono stati correlati i risultati qualitativi della PET Amiloide (positiva o negativa) e l'assetto amiloideo atteso sulla base della diagnosi definitiva (diagnosi clinica gold standard).

L'accuratezza diagnostica è stata valutata mediante matrice di confusione, dalla quale sono stati derivati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (PPV) e valore predittivo negativo (NPV) sulla base delle frequenze di veri positivi, veri negativi, falsi positivi e falsi negativi. Da tale analisi è stato escluso 1 paziente con risultato PET classificato come dubbio e 4 pazienti con variabile assetto amiloideo atteso alla diagnosi definitiva (cioè 4 pazienti con diagnosi di DLB, patologia che può presentare depositi di beta-Amiloide nel 50-70% dei casi). La PET amiloide ha mostrato un'elevata accuratezza, con una sensibilità del 96% (IC

95% 0,78-1,00) e una specificità del 100% (IC 95% 0,89-1,00). Il valore predittivo positivo è risultato pari al 100% (IC 95% 0,85-1,00) e il valore predittivo negativo al 97% (IC 95% 0,84-1,00), con una proporzione di pazienti correttamente classificati del 98% (IC 95% 0,90-1,00).

Misure di accuratezza diagnostica (totale pazienti)	Stima	IC 95%
Sensibilità	0,96	0,78–1,00
Specificità	1,00	0,89–1,00
Valore predittivo positivo (PPV)	1,00	0,85–1,00
Valore predittivo negativo (NPV)	0,97	0,84–1,00
Proporzione correttamente classificata	0,98	0,90–1,00

Tabella 3, accuratezza diagnostica della PET amiloide nell'intera casistica.

La stessa analisi è stata condotta nel sottogruppo dei pazienti inquadrati come forme dubbie alla prima osservazione. La PET amiloide ha raggiunto valori di accuratezza ancora più elevati, con sensibilità e specificità entrambe pari al 100% (IC 95% rispettivamente 0,82–1,00 e 0,82–1,00) e una proporzione di pazienti correttamente classificati del 100% (IC 95% 0,91–1,00).

Misure di accuratezza diagnostica (forme dubbie)	Stima	IC 95%
Sensibilità	1,00	0,82–1,00
Specificità	1,00	0,82–1,00
Valore predittivo positivo (PPV)	1,00	0,82–1,00
Valore predittivo negativo (NPV)	1,00	0,83–1,00
Proporzione correttamente classificata	1,00	0,91–1,00

Tabella 4, accuratezza diagnostica della PET amiloide nelle forme dubbie.

4.4. Valutazione 3: concordanza Centiloid - lettura visiva

Il carico amiloideo espresso mediante la scala Centiloid è stato classificato in positivo, negativo, o dubbio (zona grigia) secondo i cut-off descritti nel capitolo introduttivo del presente elaborato. I pazienti con un Centiloid score positivo (>30 CL) hanno mostrato una media di 78,2 CL e una mediana di 75,8 CL (SD 30,4); I pazienti con un Centiloid score negativo (<10 CL) hanno mostrato una media e una mediana di $-23,0$ CL (SD 12,6). Nei due pazienti classificati nella zona grigia (10-30 CL) la media e la mediana dei centiloid score risultavano di 22 CL. Le statistiche descrittive complete sono riportate nella tabella 5 e la distribuzione è illustrata in figura 27.

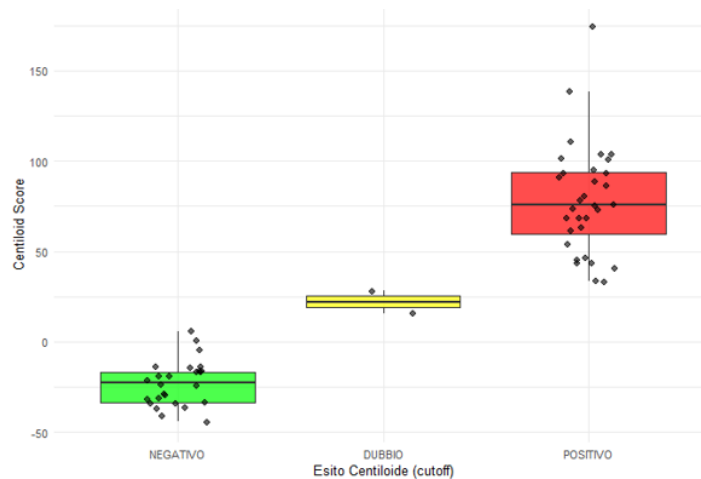


Figura 27, distribuzione dei Centiloid score per classe di esito.

Esito Centiloid	n	Media	Mediana	SD	IQR	Min	Max
Negativo	26	-23,0	-23,0	12,6	16,9	-44,2	5,8
Dubbio	2	22,0	22,0	8,84	6,25	15,8	28,3
Positivo	32	78,2	75,8	30,4	33,9	33,3	174,3

Tabella 5, statistiche descrittive del Centiloid score per classe di esito.

È stato dunque valutato il grado di concordanza tra il dato qualitativo della lettura visiva e il dato quantitativo Centiloid. Considerando i 26 pazienti con PET visivamente negativa, 25 sono risultati negativi anche alla quantificazione mentre uno è risultato in zona grigia (dubbio). Dei 33 pazienti con PET visivamente positiva, 32 sono risultati positivi alla quantificazione mentre uno è risultato in zona grigia (dubbio). L'unico

paziente con lettura visiva dubbia è risultato negativo alla quantificazione. Tali dati dimostrano un'alta concordanza tra valutazione qualitativa e valutazione quantitativa.

		Esito Centiloide rispetto al cut-off (quantificazione)		
PET amiloide (lettura visiva)		Negativo	Positivo	Dubbio
Negativa	26	25	0	1
Positiva	33	0	32	1
Dubbia	1	1	0	0

Tabella 6, confronto tra lettura visiva e quantificazione Centiloid.

4.5. Valutazione 4: Carico amiloideo tra fenotipi AD.

Limitatamente ai pazienti con diagnosi definitiva di AD tipica ed atipica (AD tipica, bvAD, lvPPA, PCA), è stato analizzato il carico amiloideo espresso in scala Centiloid.

In particolare, è stato condotto un primo confronto del carico amiloideo tra il gruppo di pazienti con diagnosi di AD tipica (n=19) e il gruppo di pazienti con diagnosi di forme atipiche di AD (bvAD, lvPPA, PCA) (n=13); Tale confronto è stato eseguito mediante test di Wilcoxon che ha mostrato assenza di significative differenze nella posizione centrale delle distribuzioni, mediana di Centiloid score identica tra i due gruppi e maggiore distribuzione nel gruppo di pazienti con diagnosi di forme atipiche.

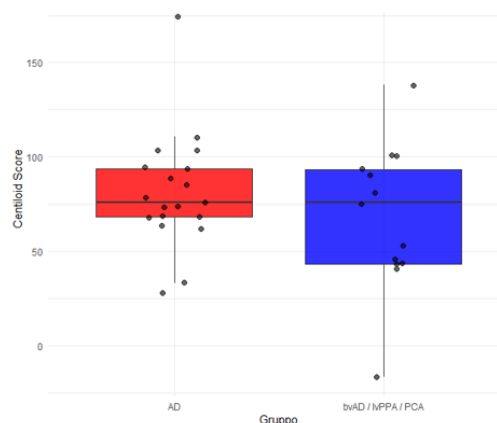


Figura 28, confronto del carico amiloideo: AD tipica vs AD atipica

È stato condotto un secondo confronto del carico amiloideo tra il gruppo di pazienti con AD tipica (n=19) ed il gruppo di pazienti con bvAD (n=6) che, tra le forme atipiche di AD, è quella maggiormente rappresentata nel campione. Tale confronto ha evidenziato una differenza statisticamente significativa nei valori di centiloid score dei due sottogruppi (Wilcoxon W=21, p=0.0237): i pazienti con AD tipica presentano un carico amiloideo nettamente superiore (mediana 75,8) rispetto ai pazienti con bvAD (mediana 44,6).

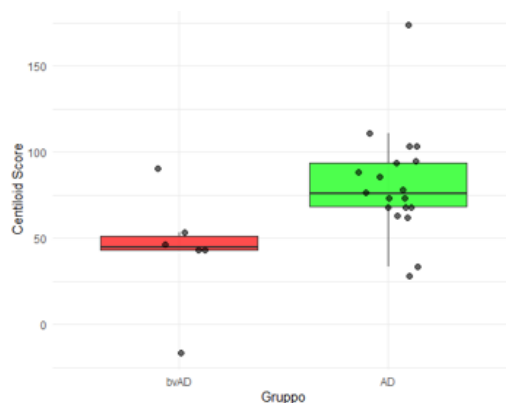


Figura 29, confronto del carico amiloideo: Ad tipica vs bvAD

Gruppo	n	Media	Mediana	SD	Min	Max
AD forma tipica	19	81,4	75,8	31,1	28,3	174,3
AD forme atipiche (bvAD, lvPPA, PCA)	13	68,5	75,8	39,1	-16,7	138,3
bvAD	6	43,3	44,6	34,5	-16,7	90,8

Tabella 7, carico amiloideo (Centiloid) nei diversi fenotipi di AD

4.6. Valutazione 5: Carico amiloideo e punteggio MMSE

È stata valutata l'eventuale esistenza di correlazione tra il carico amiloideo (centiloid score) e il grado di compromissione cognitiva, mediante la correlazione di Spearman (ρ). L'analisi è stata condotta limitatamente ai pazienti con diagnosi definitiva di AD tipica e atipica (AD tipica, bvAD, lvPPA, PCA) ($n=32$). Come misura della compromissione cognitiva è stato impiegato il punteggio MMSE ottenuto alla prima osservazione clinica, disponibile in 31 dei 32 pazienti considerati, motivo per cui un paziente è stato escluso da tale valutazione. È emersa un'associazione inversa forte, statisticamente significativa ($\rho = -0.609$; $p < 0.001$): più è alto il carico amiloideo, più basso tende a essere il punteggio MMSE alla prima osservazione clinica, con tendenza coerente nei diversi fenotipi.

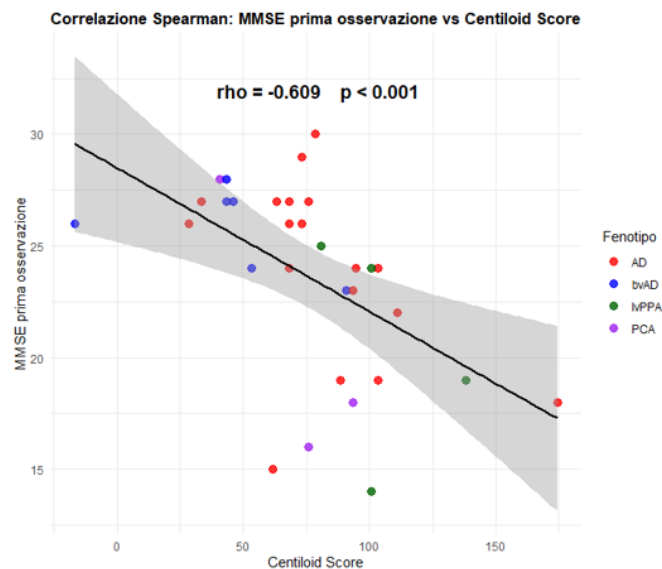


Figura 30, correlazione tra carico amiloideo e MMSE in pazienti con AD tipica e atipica

Successivamente, la stessa analisi è stata condotta restringendo il campione al sottogruppo di pazienti con diagnosi di AD tipica ($n=19$). Il punteggio MMSE ottenuto alla prima osservazione clinica era disponibile in 18 dei 19 pazienti considerati, motivo per cui un paziente è stato escluso da tale valutazione. È stata riscontrata una correlazione negativa moderata ($\rho = -0.44$), cioè all'aumentare del Centiloid Score, il MMSE alla prima osservazione tende ad essere più basso, tuttavia, il p -value =

0.0679 è superiore alla soglia convenzionale di 0.05, quindi la correlazione non raggiunge la significatività statistica.

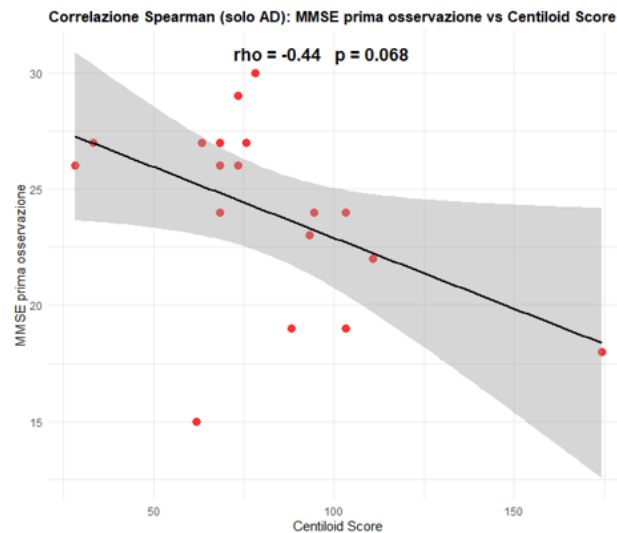


Figura 31, correlazione tra carico amiloideo e MMSE in pazienti con AD tipica

Infine, la medesima analisi è stata effettuata anche nel sottogruppo di pazienti con diagnosi di AD atipica (bvAD, lvPPA, PCA) (n=13) ed è stata riscontrata una correlazione fortemente negativa ($\rho = -0.773$) e statisticamente significativa ($p = 0.002$). Anche in questo caso, dunque, ad un maggiore carico amiloideo è associata una peggiore performance cognitiva alla prima osservazione clinica.

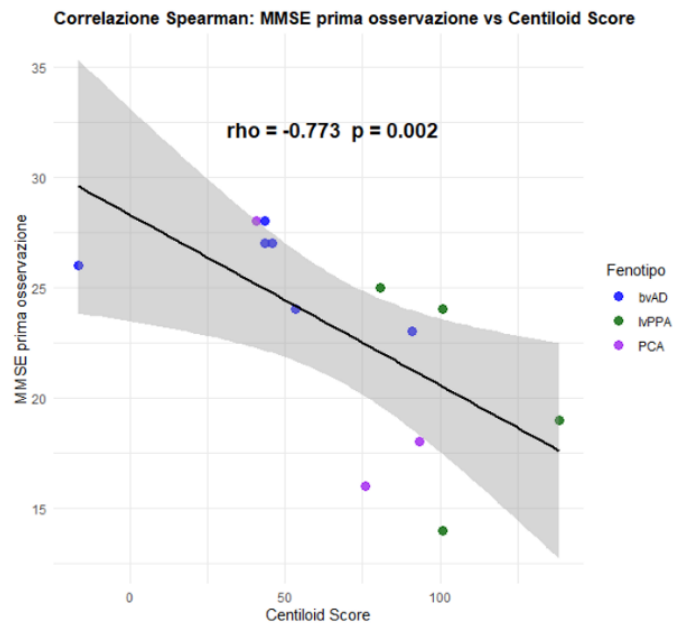


Figura 32, Correlazione tra carico amiloideo e MSSE in pazienti con AD atipica

Gruppo	rho	p-value	Interpretazione
gruppo AD tipica e atipica (AD tipica, bvAD, lvPPA, PCA)	-0,609	<0,001	Associazione inversa forte, significativa
Sottogruppo AD tipica	-0,44	0,0679	Associazione inversa moderata, non significativa
Sottogruppo AD atipica (bvAD, lvPPA, PCA)	-0,773	0,002	Associazione inversa forte, significativa

Tabella 8, risultati dell'analisi statistica del confronto tra carico amiloideo e MMSE nei diversi gruppi di pazienti con AD.

4.1. Valutazione 6: Distribuzione regionale del carico amiloideo

Limitatamente al gruppo di pazienti con diagnosi definitiva di AD tipica (n= 19) è stata analizzata la distribuzione della captazione del tracciante (SUVr) nelle sei regioni corticali di interesse: cingolo anteriore, lobo frontale, lobo parietale, cingolo posteriore, precuneo, lobo temporale. Il grafico in figura 33 mostra la distribuzione complessiva dei valori SUVr per ciascuna regione.

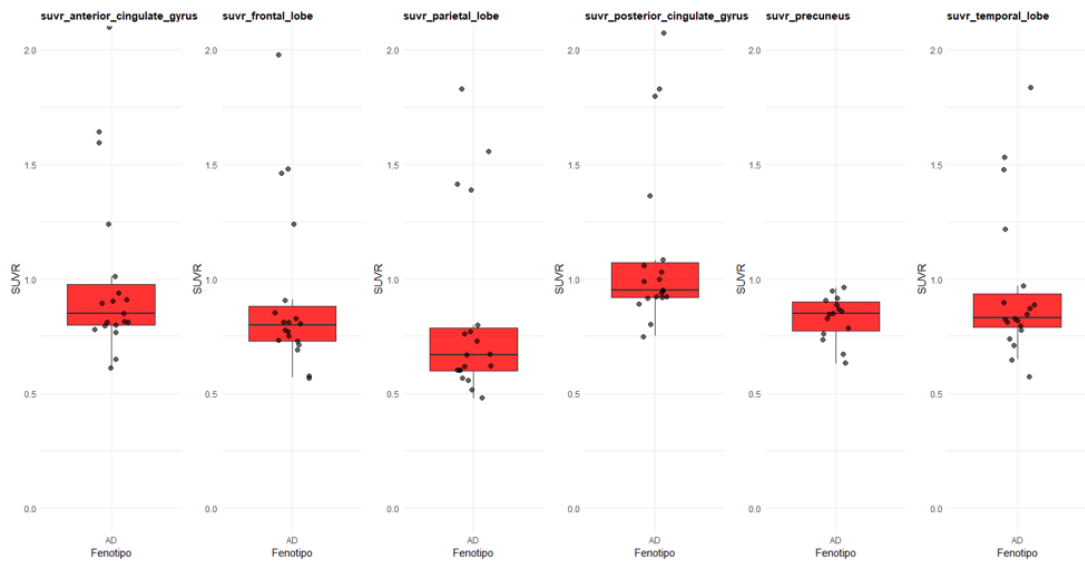


Figura 33, distribuzione regionale dei valori SUVR (AD tipica)

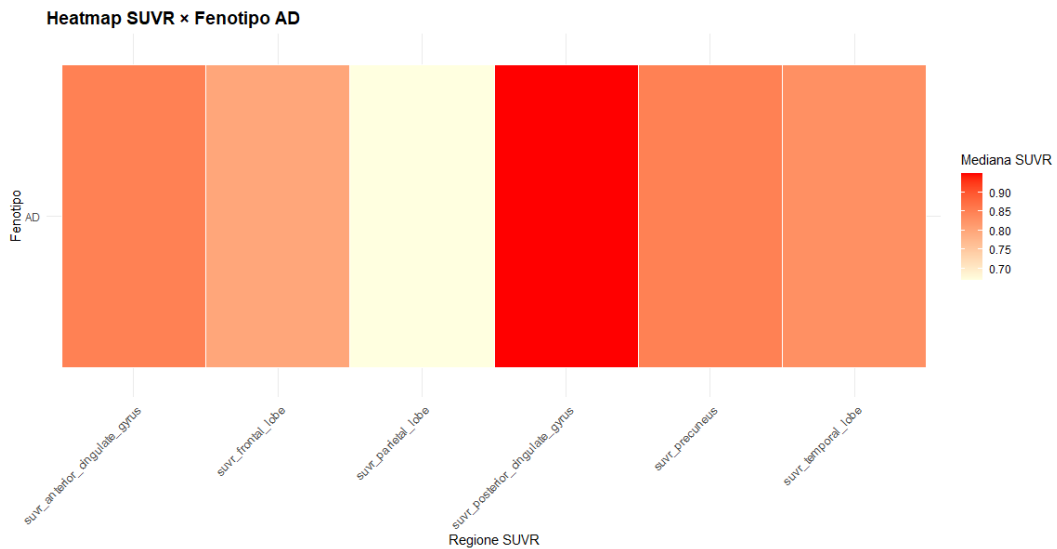


Figura 34, heatmap della distribuzione regionale dei valori SUVR (AD tipica)

È stata valutata un'eventuale differenza di captazione tra le differenti regioni corticali attraverso il Friedman test con riscontro di differenze altamente significative (chi quadro 62.44, p value <0.001), da cui è emerso che il cingolo posteriore presenta SUVR significativamente più elevati, seguito da cingolo anteriore e precuneo mentre il lobo parietale presenta SUVR minori rispetto alle altre regioni.

Regione	n	Media	Mediana	DS
Cingolo anteriore	19	0,996	0,85	0,383
Lobo frontale	19	0,920	0,80	0,362
Lobo parietale	19	0,829	0,67	0,399
Cingolo posteriore	19	1,110	0,95	0,374
Precuneo	15	0,832	0,85	0,097
Lobo temporale	19	0,951	0,83	0,329

Tabella 8, statistiche descrittive dei valori SUVr nelle sei regioni corticali di interesse nei pazienti con AD tipica.

È stata infine indagata l'eventuale differenza nella distribuzione della captazione del tracciante nelle sei regioni corticali di interesse, espressa come valori SUVr, tra i pazienti con diagnosi di AD tipica e i pazienti con diagnosi di bvAD. Da questa analisi sono stati esclusi 4 pazienti in cui l'esame PET era stato eseguito con Florbetaben al fine di rendere maggiormente omogenea la valutazione. Il confronto tra AD tipica e bvAD ha mostrato differenze significative nei SUVr regionali relativi al cingolo anteriore, lobo frontale e lobo temporale, i quali risultano relativamente più elevati nel gruppo AD rispetto al gruppo bvAD ($p < 0.05$).

Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative a livello della regione parietale e precuneale tra le due differenti entità cliniche.

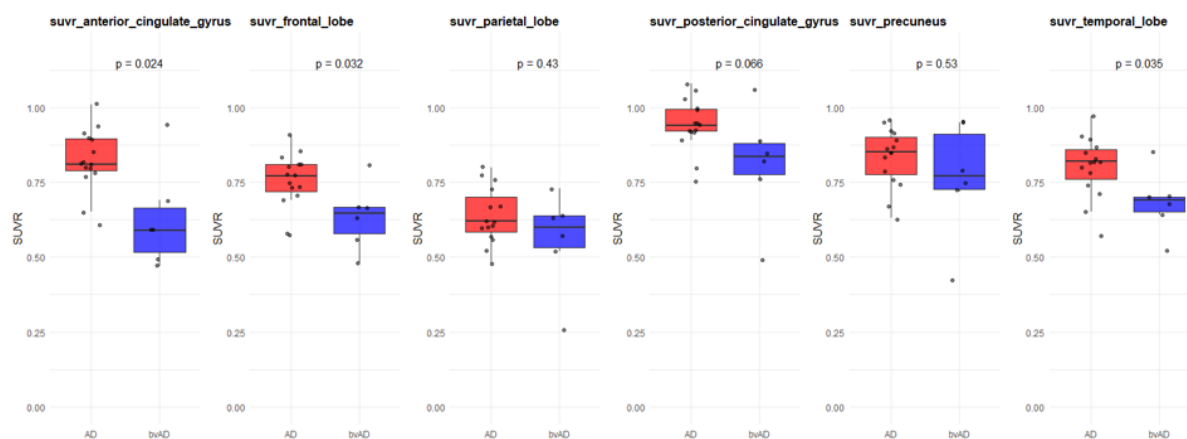


Figura 33, distribuzione regionale dei SUVr; AD tipica vs bvAD

5 Discussione

5.1. Impatto diagnostico e accuratezza della PET amiloide.

Secondo i risultati riscontrati in questo studio la PET amiloide ha dimostrato un ruolo rilevante nella modifica dell'indirizzo diagnostico dopo la sua esecuzione e tale effetto ha riguardato soprattutto i pazienti classificati alla prima osservazione come forme dubbie, che costituivano una larga maggioranza del campione. Dunque, nelle fasi precoci di malattia e nei fenotipi dubbi in cui il quadro clinico iniziale non consente di orientare la diagnosi verso un'eziologia amiloide-positiva o amiloide negativa, l'indagine PET rappresenta un elemento dirimente.

Tale dato riscontrato in questa esperienza monocentrica, si allinea a osservazioni effettuate da studi più ampi come lo studio IDEAS, il quale ha incluso circa 11.400 partecipanti con MCI o demenza di causa incerta e ha mostrato come in seguito all'esecuzione della PET amiloide ci sia stata una modifica della gestione clinica in circa il 60% dei pazienti (Rabinovici et al., 2019).

In parallelo, come descritto nel paragrafo 4.3 del presente elaborato, la PET amiloide ha mostrato un'elevata accuratezza diagnostica assumendo come gold standard l'assetto amiloideo atteso sulla base della diagnosi definitiva, con sensibilità e specificità prossime al valore massimo nell'intera popolazione dello studio, e massime nel sottogruppo dei pazienti inquadrati inizialmente come forme dubbie. Tale dato risulta in linea con altri studi presenti in letteratura in cui l'accuratezza diagnostica della PET amiloide è stata valutata confrontata la lettura visiva della PET amiloide con l'esame istopatologico eseguito post-mortem. In particolare, nello studio di fase 3 condotto da Sabri et al. per validare il radiotracciante Florbetaben, la PET amiloide ha mostrato una sensibilità del 97,9% e una specificità dell'88,9% nel rilevare la deposizione di placche di β -amiloide nel cervello (Sabri et al., 2015). Nello studio di Ikonomic e colleghi la lettura visiva della PET amiloide eseguita con Flutemetamol ha mostrato una sensibilità del 91% e una specificità del 90% (Ikonomic et al., 2016).

I valori lievemente più elevati di sensibilità e specificità riscontrati nel presente studio si possono spiegare considerando che lo standard di riferimento non è stata la conferma

autoptica ma la diagnosi clinica al follow-up, limite comune agli studi privi di verifica istopatologica post-mortem.

Concludendo, la valutazione qualitativa della PET amiloide rappresenta uno strumento valido nel rilevare in vivo la presenza di patologia amiloidea.

5.2. La quantificazione Centiloid come strumento integrativo.

La quantificazione del carico amiloideo in scala Centiloid ha mostrato un'elevata concordanza con la valutazione visiva qualitativa. Lettura visiva e quantificazione si confermano dunque strumenti complementari: la PET amiloide letta da un medico nucleare esperto resta uno strumento solido e sufficiente per classificare i pazienti in positivi e negativi, mentre la quantificazione rappresenta uno strumento integrativo di supporto utile soprattutto nei casi visivamente dubbi, e/o in assenza di un lettore esperto.

Tale dato è in accordo con studi di più ampie dimensioni, come quello di Jovalekic et al. del 2023, che ha incluso quasi 600 pazienti e ha mostrato una concordanza tra i due metodi superiore al 92%; tale studio ha inoltre confrontato, dove possibile, i dati quantitativi e qualitativi con l'esame istopatologico, dimostrando che l'accuratezza dei metodi quantitativi è sovrapponibile a quella della lettura visiva eseguita da medici esperti mentre risulta nettamente superiore all'accuratezza della lettura visiva eseguita da medici neoformati (Jovalekic et al., 2023). Anche un recente studio di Khalafi et al. del 2025 ha mostrato un'alta concordanza tra lettura visiva e quantificazione e ha sottolineato come i casi discordanti siano stati osservati in caso di deposizione amiloidea focale (rilevata visivamente ma corrispondente a un valore Centiloid inferiore alla soglia di positività) dimostrando ancora una volta l'importanza di integrare tra loro il dato qualitativo e quello quantitativo (Khalafi et al., 2025).

Come riportato nel paragrafo 4.6 del presente elaborato è stato inoltre riscontrato che nell'ambito dei pazienti con diagnosi di AD (AD tipica, bvAD, lvPPA, PCA), più è alto il carico amiloideo in scala Centiloid più basso tende ad essere il punteggio ottenuto al MMSE alla prima osservazione clinica. La stessa relazione inversa è stata riscontrata anche nel sottogruppo di pazienti con forme di AD atipiche, dove ha

raggiunto la significatività statistica. Tale relazione si può spiegare considerando che un paziente con un MMSE basso è un soggetto in cui verosimilmente il processo patologico è esordito più precocemente, con un decorso più lungo di malattia e un conseguente accumulo amiloideo maggiore. Va tuttavia specificato che il carico amiloideo non rappresenta il principale determinante della gravità del declino cognitivo, che risulta più strettamente correlato con la patologia tau e la neurodegenerazione (Jack Jr. et al., 2018). In quest'ottica, l'associazione riscontrata è verosimilmente espressione del fatto che in una fase più avanzata di patologia tende ad esserci un carico amiloideo maggiore tenendo però presente che la compromissione clinica è associata soprattutto a patologia tau e neurodegenerazione.

I risultati del presente studio, inoltre, non hanno evidenziato differenze statisticamente significative dei valori Centiloid tra il gruppo di pazienti con diagnosi di AD tipica e il gruppo di pazienti con diagnosi di forme di AD atipiche (bvAD, lvPPA, PCA). Questo dato suggerisce che, pur essendo uno strumento integrativo alla valutazione visiva, la scala Centiloid non permette di differenziare l'AD tipica dalle forme atipiche. È stata invece riscontrata una differenza significativa del carico amiloideo espresso in Centiloid, con valori maggiori nell'AD tipica rispetto alla bvAD, che tra le forme atipiche rappresenta il gruppo più rappresentato nel nostro campione. Questo dato va interpretato come puramente osservazionale: la numerosità del campione non consente considerazioni conclusive; tuttavia, se confermato da casistiche più ampie potrebbe rappresentare un ulteriore elemento utile a orientare l'inquadramento diagnostico.

5.3. Distribuzione regionale del tracciante

L'analisi relativa alla distribuzione della captazione del radiofarmaco (SUVr) nelle sei regioni di interesse considerate dal software di quantificazione ha dimostrato valori di SUVr significativamente più elevati a livello del cingolo posteriore rispetto alle altre regioni, seguito da cingolo anteriore e precuneo. Questo dato risulta in accordo con quanto riportato in letteratura sulla topografia dell'accumulo di β -amiloide, come ad esempio nello studio di Bullich e colleghi, condotto su un'ampia casistica e finalizzato a caratterizzare la distribuzione regionale dell'accumulo amiloideo nelle sue fasi più

precoci della malattia di Alzheimer, le cortecce cingolate, posteriore e anteriore, e il precuneo sono risultate tra le prime regioni a mostrare una ritenzione patologica del tracciante (Bullich et al., 2021). In tale prospettiva, gli Autori sottolineano il valore aggiunto dell'analisi quantitativa regionale nel rendere riconoscibili carichi amiloidei di entità contenuta, non sempre dirimibili alla sola valutazione visiva, e quindi nel cogliere le fasi iniziali del processo di deposizione (Bullich et al., 2021). La coerenza tra la gerarchia regionale osservata nel presente studio e in quello di Bullich et al. conferma il coinvolgimento precoce e preferenziale delle regioni cingolate e del precuneo nel processo di deposizione della β -Amiloide.

Per quanto concerne il confronto della distribuzione regionale dei valori di SUVR tra AD tipica e bvAD, sono emerse differenze significative a carico del cingolo anteriore, del lobo frontale e del lobo temporale, con valori relativamente più elevati nel gruppo AD tipica. Tale risultato, di natura puramente osservazionale e ottenuto su un numero esiguo di pazienti, necessita di conferma in casistiche più ampie prima di poterne trarre considerazioni di rilievo diagnostico-differenziale.

5.4. Limiti dello studio

I risultati sono da interpretare considerando alcuni limiti dello studio come il disegno retrospettivo e monocentrico e la numerosità ridotta del campione, in particolare di alcuni sottogruppi diagnostici, rendendo alcuni dati poco generalizzabili. In secondo luogo, come già osservato, lo standard di riferimento per l'accuratezza diagnostica è la diagnosi clinica al follow-up e non la conferma neuropatologica.

6 Conclusioni

Secondo i risultati del presente studio la PET amiloide ha permesso di modificare l'indirizzo diagnostico nel 75% dei pazienti e, assunto come gold standard l'assetto amiloideo atteso sulla base della diagnosi definitiva, ha mostrato elevata accuratezza diagnostica. La scala Centiloid ha dimostrato un'elevata concordanza con la valutazione visiva delle immagini PET, offrendo un parametro standardizzato di quantificazione del carico amiloideo utile nei casi visivamente dubbi e/o in assenza di lettori esperti. Secondo la nostra esperienza il Centiloid score non permette di discriminare tra AD tipica e forme atipiche di AD; è stato tuttavia riscontrato un valore medio di Centiloid score maggiore nell'AD tipica rispetto alla bvAD, sottogruppo delle forme atipiche. È inoltre emersa una correlazione inversa tra il Centiloid score e il punteggio MMSE ottenuto alla prima osservazione clinica, sia nei pazienti con diagnosi definitiva di AD tipica e atipica sia nel sottogruppo di pazienti con AD atipica.

L'analisi della distribuzione regionale della captazione (SUVr) ha evidenziato, nei pazienti con AD tipica, valori significativamente più elevati a livello del cingolo posteriore, seguito da cingolo anteriore e precuneo e minori a livello del lobo parietale rispetto alle altre regioni. Il confronto tra la distribuzione regionale in AD tipica e bvAD ha mostrato differenze significative a carico del cingolo anteriore, del lobo frontale e del lobo temporale, con valori relativamente più elevati nel gruppo AD.

7 Prospettive future

Come dimostrato anche dall'esperienza monocentrica di questo studio, la valutazione qualitativa delle immagini PET con tracciante per amiloide, si conferma uno strumento valido per definire la positività o la negatività dell'accumulo di proteina β -Amiloide a livello cerebrale. Nel contesto puramente diagnostico il dato quantitativo ricopre quindi un ruolo secondario, sebbene possa essere un importante strumento integrativo nei casi visivamente dubbi o in assenza di lettori esperti delle immagini. Tuttavia, la quantificazione Centiloid trova la sua applicazione più rilevante nell'ambito delle nuove terapie disease modifying, aprendo prospettive future di particolare interesse. All'alba dell'introduzione degli anticorpi monoclonali anti- β -amiloide (MAB anti-A β), la PET amiloide quantificata mediante scala Centiloid diviene strumento fondamentale per guidare il monitoraggio longitudinale di questi nuovi trattamenti, costituendo ad oggi l'unica metodica in grado di dimostrare in vivo la clearance dei depositi di β -Amiloide nei pazienti trattati. Le metanalisi hanno evidenziato che i MAB anti-A β che hanno ridotto in modo più efficace il segnale alla PET amiloide siano stati associati al maggior beneficio clinico; l'effetto di tali anticorpi monoclonali sulla PET amiloide ha del resto rappresentato un argomento chiave nella decisione della Food and Drug Administration (FDA) di concedere l'approvazione. Il monitoraggio prospettico delle variazioni del carico amiloideo correlate al trattamento è stato, ad esempio, parte integrante degli studi sul donanemab - farmaco attualmente in uso in Italia presso i centri che hanno attivato il programma per uso compassionevole, tra cui l'Ospedale Civile di Baggiovara (MO) – nei quali i partecipanti venivano trasferiti al placebo una volta che i livelli alla PET amiloide scendevano al di sotto di soglie prestabilite.

A fronte di promettenti potenzialità, l'impiego di queste terapie comporta sfide rilevanti per il Sistema Sanitario Nazionale: agli elevati costi si aggiunge la necessità di monitorare mediante Risonanza Magnetica le possibili complicanze neuroradiologiche correlate al trattamento (ARIA), con conseguente impatto sui servizi di Neuroradiologia, e maggior carico logistico per i caregivers, chiamati a sostenere una frequente routine di visite e controlli. In questo scenario diviene imprescindibile una precisa stratificazione dei pazienti:

poter identificare oggettivamente, attraverso l'imaging, i soggetti non responsivi o stabilire un'eventuale sospensione anticipata della terapia incide in modo significativo non solo sulla sicurezza del paziente, ma anche sulla sostenibilità economica del sistema.

8 Bibliografia

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Amadoru, S., Doré, V., McLean, C. A., Hinton, F., Shepherd, C. E., Halliday, G. M., Leyton, C. E., Yates, P. A., Hodges, J. R., Masters, C. L., Villemagne, V. L., & Rowe, C. C. (2020). Comparison of amyloid PET measured in Centiloid units with neuropathological findings in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00587-5>
- Angelini, C., & Battistin, L. (2022). *Neurologia clinica*. Esculapio.
- Arminio, A., & Prioreschi, T. (2022). L'imaging dell'amiloide in PET: Stato dell'arte e considerazioni tecniche. *Journal of Biomedical Practitioners*, 6(1).
<https://doi.org/10.13135/2532-7925/6848>
- Association, A. P. (2014). *DSM-5®: Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Raffaello Cortina Editore.
- Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 10(9), 819–828.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70072-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70072-2)

- Bollack, A., Collij, L. E., García, D. V., Shekari, M., Altomare, D., Payoux, P., Dubois, B., Grau-Rivera, O., Boada, M., Marquié, M., Nordberg, A., Walker, Z., Scheltens, P., Schöll, M., Wolz, R., Schott, J. M., Gismondi, R., Stephens, A., Buckley, C., ... AMYPAD consortium. (2024). Investigating reliable amyloid accumulation in Centiloids: Results from the AMYPAD Prognostic and Natural History Study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 20(5), 3429–3441. <https://doi.org/10.1002/alz.13761>
- Bullich, S., Mueller, A., De Santi, S., Koglin, N., Krause, S., Kaplow, J., Kanekiyo, M., Roé-Vellvé, N., Perrotin, A., Jovalekic, A., Scott, D., Gee, M., Stephens, A., & Irizarry, M. (2022). Evaluation of tau deposition using (18)F-PI-2620 PET in MCI and early AD subjects-a MissionAD tau sub-study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01048-x>
- Bullich, S., Roé-Vellvé, N., Marquié, M., Landau, S. M., Barthel, H., Villemagne, V. L., Sanabria, Á., Tartari, J. P., Sotolongo-Grau, O., Doré, V., Koglin, N., Müller, A., Perrotin, A., Jovalekic, A., De Santi, S., Tárraga, L., Stephens, A. W., Rowe, C. C., Sabri, O., ... Boada, M. (2021). Early detection of amyloid load using (18)F-florbetaben PET. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00807-6>
- Campioni, S., Mannini, B., Zampagni, M., Pensalfini, A., Parrini, C., Evangelisti, E., Relini, A., Stefani, M., Dobson, C. M., Cecchi, C., & Chiti, F. (2010). A causative link between the structure of aberrant protein oligomers and their toxicity. *Nature Chemical Biology*, 6(2), 140–147. <https://doi.org/10.1038/nchembio.283>

Chételat, G., Arbizu, J., Barthel, H., Garibotto, V., Lammertsma, A. A., Law, I., Morbelli, S., van de Giessen, E., & Drzezga, A. (2021). Finding our way through the labyrinth of dementia biomarkers. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(8), 2320–2324.
<https://doi.org/10.1007/s00259-021-05301-7>

Chételat, G., Arbizu, J., Barthel, H., Garibotto, V., Law, I., Morbelli, S., van de Giessen, E., Agosta, F., Barkhof, F., Brooks, D. J., Carrillo, M. C., Dubois, B., Fjell, A. M., Frisoni, G. B., Hansson, O., Herholz, K., Hutton, B. F., Jack, C. R., Lammertsma, A. A., ... Drzezga, A. (2020). Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *The Lancet. Neurology*, 19(11), 951–962.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30314-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30314-8)

Chiarimento AIFA su parere rimborsabilità farmaci Alzheimer. (s.d.). Recuperato 24 giugno 2026, da <https://www.aifa.gov.it/-/chiarimento-aifa-su-parere-rimborsabilit%C3%A0-farmaci-alzheimer>

Clarfield, A. M. (1988). The reversible dementias: Do they reverse? *Annals of Internal Medicine*, 109(6), 476–486. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-109-6-476>

Cody, K. A., Langhough, R. E., Zammit, M. D., Clark, L., Chin, N., Christian, B. T., Betthauser, T. J., & Johnson, S. C. (2024). Characterizing brain tau and cognitive decline along the amyloid timeline in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 147(6), 2144–2157.
<https://doi.org/10.1093/brain/awae116>

- Collij, L. E., Bollack, A., La Joie, R., Shekari, M., Bullich, S., Roé-Vellvé, N., Koglin, N., Jovalekic, A., García, D. V., Drzezga, A., Garibotto, V., Stephens, A. W., Battle, M., Buckley, C., Barkhof, F., Farrar, G., & Gispert, J. D. (2024). Centiloid recommendations for clinical context-of-use from the AMYPAD consortium. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 20(12), 9037–9048.
<https://doi.org/10.1002/alz.14336>
- Cummings, J., Osse, A. M. L., Cammann, D., Powell, J., & Chen, J. (2024). Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. *BioDrugs : Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*, 38(1), 5–22. <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00633-2>
- Doroudinia, A., York, B., & Colletti, P. M. (2026). Quantitative Amyloid Brain Imaging: A Literature Review of the Centiloid Scale in Alzheimer Disease Evaluation. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 54(1), 3–9.
<https://doi.org/10.2967/jnmt.125.271678>
- Dubois, B., Villain, N., Schneider, L., Fox, N., Campbell, N., Galasko, D., Kivipelto, M., Jessen, F., Hanseeuw, B., Boada, M., Barkhof, F., Nordberg, A., Frolich, L., Waldemar, G., Frederiksen, K. S., Padovani, A., Planche, V., Rowe, C., Bejanin, A., ... Frisoni, G. B. (2024). Alzheimer disease is a clinical-biological construct: An IWG recommendation. *JAMA neurology*, 81(12), 1304–1311. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.3770>
- Filippi, M., Spinelli, E., Ghirelli, A., Cecchetti, G., Rugarli, G., & Agosta, F. (2025). La MALATTIA di ALZHEIMER Patogenesi, diagnosi e opportunità di trattamento. *la neurologia italiana*, 1 · 2025(1.2025).

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Frisoni, G. B., Festari, C., Massa, F., Ramusino, M. C., Orini, S., Aarsland, D., Agosta, F., Babiloni, C., Borroni, B., Cappa, S. F., Frederiksen, K. S., Froelich, L., Garibotto, V., Haliassos, A., Jessen, F., Kamondi, A., Kessels, R. P., Morbelli, S. D., O'Brien, J. T., ... Nobili, F. (2024). European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders. *The Lancet Neurology*, 23(3), 302–312.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00447-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00447-7)
- Iaccarino, L., Burnham, S. C., Tunali, I., Wang, J., Navitsky, M., Arora, A. K., & Pontecorvo, M. J. (2025). A practical overview of the use of amyloid-PET Centiloid values in clinical trials and research. *NeuroImage: Clinical*, 46, 103765. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2025.103765>
- Ikonomovic, M. D., Buckley, C. J., Heurling, K., Sherwin, P., Jones, P. A., Zanette, M., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Chakrabarty, A., Ironside, J., Ismail, A., Smith, C., Thal, D. R., Beach, T. G., Farrar, G., & Smith, A. P. L. (2016). Post-mortem histopathology underlying β -amyloid PET imaging following flutemetamol F 18 injection. *Acta Neuropathologica Communications*, 4(1), 130. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0399-z>
- ISTAT. (2024). *Noi Italia 2025—Popolazione e società: Popolazione*. <https://noi-italia.istat.it/pagina.php?id=3&categoria=3&action=show&L=0>

Istituto Superiore di Sanità. (2024). *REPORT NAZIONALE* [Report].

https://www.demenze.it/documenti/schede/report_nazionale.pdf

Jack Jr., C. R., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A.,
Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O.
C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling,
R., Teunissen, C. E., & Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis
and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup.
Alzheimer's & Dementia, 20(8), 5143–5169.

<https://doi.org/10.1002/alz.13859>

Jack Jr., C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S.
B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo,
J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P.,
Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research
Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.
Alzheimer's & Dementia, 14(4), 535–562.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

Johnson, K. A., Minoshima, S., Bohnen, N. I., Donohoe, K. J., Foster, N. L.,
Herscovitch, P., Karlawish, J. H., Rowe, C. C., Carrillo, M. C., Hartley, D.
M., Hedrick, S., Pappas, V., Thies, W. H., Alzheimer's Association, Society of
Nuclear Medicine and Molecular Imaging, & Amyloid Imaging Taskforce.
(2013). Appropriate use criteria for amyloid PET: A report of the Amyloid
Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular
Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimer's & Dementia: The*

Journal of the Alzheimer's Association, 9(1), e-1-16.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.002>

Jovalekic, A., Roé-Vellvé, N., Koglin, N., Quintana, M. L., Nelson, A., Diemling, M.,

Lilja, J., Gómez-González, J. P., Doré, V., Bourgeat, P., Whittington, A.,

Gunn, R., Stephens, A. W., & Bullich, S. (2023). Validation of quantitative

assessment of florbetaben PET scans as an adjunct to the visual assessment

across 15 software methods. *European Journal of Nuclear Medicine and*

Molecular Imaging, 50(11), 3276–3289. [https://doi.org/10.1007/s00259-023-](https://doi.org/10.1007/s00259-023-06279-0)

06279-0

Keene, C. D., & Montine, T. J. (s.d.). Epidemiology, pathology, and pathogenesis of

Alzheimer disease. In R. Connor (A c. Di), *UptoDate*. Recuperato 1 giugno

2026, da www.uptodate.com (Opera originale pubblicata Wolter's Kluwer)

Khalafi, M., Hojjati, S. H., Wang, X. H., Zhou, L., Nordvig, A. S., Li, Y., Butler, T.

A., Razlighi, Q. R., Tanzi, E. B., Pahlajani, S., Glodzik, L., Foldi, N. S., de

Leon, M. J., & Chiang, G. C. (2025). Concordance between Centiloid

Quantification and Visual Interpretation of Amyloid PET Scans across the

Alzheimer Disease Continuum. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*,

46(9), 1884–1892. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A8743>

Kim, S.-J., Jang, H., Yoo, H., Na, D. L., Ham, H., Kim, H. J., Kim, J. P., Farrar, G.,

Moon, S. H., & Seo, S. W. (2024). Clinical and Pathological Validation of

CT-Based Regional Harmonization Methods of Amyloid PET. *Clinical*

Nuclear Medicine, 49(1), 1–8.

<https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004937>

- Klunk, W. E., Koeppe, R. A., Price, J. C., Benzinger, T., Devous, M. D., Jagust, W., Johnson, K., Mathis, C. A., Minhas, D., Pontecorvo, M. J., Rowe, C. C., Skovronsky, D., & Mintun, M. (2015). The Centiloid Project: Standardizing Quantitative Amyloid Plaque Estimation by PET. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 11(1), 1-15.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.003>
- Knopman, D. S., Boeve, B. F., & Petersen, R. C. (2003). Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(10), 1290–1308.
<https://doi.org/10.4065/78.10.1290>
- Krishnadas, N., Villemagne, V. L., Doré, V., & Rowe, C. C. (2021). Advances in Brain Amyloid Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine, Molecular imaging of dementia*, 51(3), 241–252.
<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.12.005>
- La Joie, R., Cummings, J. L., Dage, J. L., Galasko, D., Ikonomic, M. D., Karikari, T. K., Landau, S. M., Llibre-Guerra, J. J., Mummery, C. J., Ossenkoppele, R., Price, J. C., Risacher, S. L., Smith, R., van Dyck, C. H., & Carrillo, M. C. (2025). Treatment-related amyloid clearance (TRAC): A framework to characterize patients in the era of anti-amyloid therapies. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 21(11), e70997.
<https://doi.org/10.1002/alz.70997>
- Larson, E. B. (s.d.). Evaluation of cognitive impairment and dementia. In R. Connor (A c. Di), *UptoDate* (Waltam MA). Wolter KLuwer. Recuperato 30 maggio 2026, da www.uptodate.com

- Lin, E. C., & Alavi, A. (2005). *PET and PET/CT: A clinical guide*. Thieme.
- Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbæk, G., Alladi, S., Ames, D., Banerjee, S., Burns, A., Brayne, C., Fox, N. C., Ferri, C. P., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Nakasujja, N., Rockwood, K., ... Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet*, 404(10452), 572–628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
- Mao, C., Wang, W., Huang, X., Wu, M., Wang, Y., Wang, T., Qiu, Y., Chu, S., Jin, W., Jiang, Y., Bao, J., You, Y., Li, Y., Dong, L., Feng, F., Huo, L., Qiu, L., & Gao, J. (2026). Real world clinical practice of lecanemab at PUMCH dementia cohort: Focus on dynamic imaging and biomarker evolution. *Alzheimer's Research & Therapy*, 18(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01943-z>
- Markowitsch, H. J., & Staniloiu, A. (2012). Amnesic disorders. *Lancet*, 380(9851), 1429–1440. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61304-4)
- Mathoux, G., Harput, E., Peretti, D. E., Boccalini, C., & Garibotto, V. (2026). Clinical amyloid and tau positron emission tomography imaging in Alzheimer's disease: Image interpretation in the era of anti-amyloid therapies. *Current Opinion in Neurology*, 39(2), 161–167. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001471>
- McAreavey, M. J., Ballinger, B. R., & Fenton, G. W. (1992). Epileptic seizures in elderly patients with dementia. *Epilepsia*, 33(4), 657–660. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb02343.x>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C.,

- Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). 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. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Morbelli, S. D., Bozzali, M., Cagnin, A., Cecchin, D., Chiti, A., & Filippi, M. (2026). Precision pathways: Optimising amyloid PET for sustainable Alzheimer's disease care. *Journal of Neurology*, 273(6). <https://doi.org/10.1007/s00415-026-13874-2>
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58(3), 397–405.
<https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.397>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*, 32(8), 523–532. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>

- Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *The Lancet. Neurology*, 13(8), 788–794.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X)
- Pemberton, H. G., Collij, L. E., Heeman, F., Bollack, A., Shekari, M., Salvadó, G., Alves, I. L., Garcia, D. V., Battle, M., Buckley, C., Stephens, A. W., Bullich, S., Garibotto, V., Barkhof, F., Gispert, J. D., & Farrar, G. (2022). Quantification of amyloid PET for future clinical use: A state-of-the-art review. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49(10), 3508–3528. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05784-y>
- Petersen, R. C. (s.d.). Mild cognitive impairment: Epidemiology, pathology, and clinical assessment. In *UptoDate*. Wolters Kluwer. Recuperato 31 maggio 2026, da www.uptodate.com
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303–308.
<https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Rabinovici, G. D., Gatsonis, C., Apgar, C., Chaudhary, K., Gareen, I., Hanna, L., Hendrix, J., Hillner, B. E., Olson, C., Lesman-Segev, O. H., Romanoff, J., Siegel, B. A., Whitmer, R. A., & Carrillo, M. C. (2019). Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical

Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA*, 321(13), 1286–1294.

<https://doi.org/10.1001/jama.2019.2000>

Rabinovici, G. D., Knopman, D. S., Arbizu, J., Benzinger, T. L. S., Donohoe, K. J., Hansson, O., Herscovitch, P., Kuo, P. H., Lingler, J. H., Minoshima, S., Murray, M. E., Price, J. C., Salloway, S. P., Weber, C. J., Carrillo, M. C., & Johnson, K. A. (2025). Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET: A report from the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging Workgroup. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 21(1), e14338.

<https://doi.org/10.1002/alz.14338>

Sabri, O., Sabbagh, M. N., Seibyl, J., Barthel, H., Akatsu, H., Ouchi, Y., Senda, K., Murayama, S., Ishii, K., Takao, M., Beach, T. G., Rowe, C. C., Leverenz, J. B., Ghetti, B., Ironside, J. W., Catafau, A. M., Stephens, A. W., Mueller, A., Koglin, N., ... Schulz-Schaeffer, W. J. (2015). Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: Phase 3 study. *Alzheimer's & Dementia*, 11(8), 964–974.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.004>

Sallim, A. B., Sayampanathan, A. A., Cuttilan, A., & Chun-Man Ho, R. (2015). Prevalence of Mental Health Disorders Among Caregivers of Patients With Alzheimer Disease. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(12), 1034–1041. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.09.007>

Salvadó, G., Molinuevo, J. L., Brugulat-Serrat, A., Falcon, C., Grau-Rivera, O., Suárez-Calvet, M., Pavia, J., Niñerola-Baizán, A., Perissinotti, A., Lomeña,

- F., Minguillon, C., Fauria, K., Zetterberg, H., Blennow, K., & Gispert, J. D. (2019). Centiloid cut-off values for optimal agreement between PET and CSF core AD biomarkers. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0478-z>
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1), 11–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
- Seitun, A. (2019). <<Neurologia di Fazio-Loeb>> Vol. 2.
- Shekari, M., Vázquez García, D., Collij, L. E., Altomare, D., Heeman, F., Pemberton, H., Roé Vellvé, N., Bullich, S., Buckley, C., Stephens, A., Farrar, G., Frisoni, G., Klunk, W. E., Barkhof, F., & Gispert, J. D. (2024). Stress testing the Centiloid: Precision and variability of PET quantification of amyloid pathology. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 20(8), 5102–5113. <https://doi.org/10.1002/alz.13883>
- van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 388(1), 9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
- Villain, N., Planche, V., Lilamand, M., Cordonnier, C., Soto-Martin, M., Mollion, H., Bombois, S., Delrieu, J., & French Federation of Memory Clinics Work Group on Anti-Amyloid Immunotherapies. (2025). Lecanemab for early Alzheimer's disease: Appropriate use recommendations from the French

- federation of memory clinics. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 12(4), 100094. <https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2025.100094>
- Vonk, J. M. J., Bouteloup, V., Mangin, J.-F., Dubois, B., Blanc, F., Gabelle, A., Ceccaldi, M., Annweiler, C., Krolak-Salmon, P., Belin, C., Rivasseau-Jonveaux, T., Julian, A., Sellal, F., Magnin, E., Chupin, M., Habert, M.-O., Chêne, G., Dufouil, C., & MEMENTO cohort Study Group. (2020). Semantic loss marks early Alzheimer's disease-related neurodegeneration in older adults without dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 12(1), e12066. <https://doi.org/10.1002/dad2.12066>
- WHO. (2020). *Global status report on the public health response to dementia*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>
- WHO. (2022). *ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics*. <https://icd.who.int/browse/2026-01/mms/en#546689346>
- Wimo, A., Seeher, K., Cataldi, R., Cyhlarova, E., Dielemann, J. L., Frisell, O., Guerchet, M., Jönsson, L., Malaha, A. K., Nichols, E., Pedroza, P., Prince, M., Knapp, M., & Dua, T. (2023). The worldwide costs of dementia in 2019. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 19(7), 2865–2873. <https://doi.org/10.1002/alz.12901>
- Wolk, Da. A., & Bradford, D. (s.d.). Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. In R. Connor (A c. Di), *UptoDate*. Wolter KLuwer. Recuperato www.uptodate.com
- Yaari, R., Holdridge, K. C., Williamson, M., Wessels, A. M., Shcherbinin, S., Kotari, V., Reiman, E. M., Tariot, P. N., Alexander, R., Langbaum, J. B., & Sims, J. R. (2025). Donanemab in preclinical Alzheimer's disease: Screening and

baseline data from TRAILBLAZER-ALZ 3. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 21(9), e70662.

<https://doi.org/10.1002/alz.70662>

Yoon, Y. J., Seo, S., Lee, S., Lim, H., Choo, K., Kim, D., Han, H., So, M., Kang, H., Kang, S., Kim, D., Lee, Y.-G., Shin, D., Jeon, T. J., & Yun, M. (2025).

Centiloid values from deep learning-based CT parcellation: A valid alternative to freesurfer. *Alzheimer's Research & Therapy*, 17(1), 212.

<https://doi.org/10.1186/s13195-025-01860-1>

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 6(10), 2950–2967.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.06-10-02950.1986>

Ringraziamenti

Desidero esprimere la mia sincera gratitudine al Prof. Panareo Stefano, relatore di questa tesi, per avermi dato l'opportunità di frequentare la Struttura Complessa di Medicina Nucleare e per aver creduto in me e in questo progetto fin dall'inizio. Il suo supporto e la sua fiducia sono stati per me un riferimento prezioso lungo tutto il percorso.

Un ringraziamento alla Prof.ssa Pecchi Annarita, correlatrice, per la disponibilità con cui ha accettato di seguire questo lavoro e per i consigli messi a disposizione grazie alla sua esperienza.

Un grazie del tutto particolare alla Dott.ssa Lucia Massi, che ha condiviso con me ogni fase di questo percorso sono state guida e supporto fondamentale per la sua riuscita. Il tempo, la competenza e le attenzioni che mi ha dedicato hanno reso possibile questo progetto di tesi. Per tutto questo le sono profondamente grata.

Un ringraziamento sentito va anche alla Dott.ssa Antonella Franceschetto, per il supporto prezioso e la generosità con cui ha condiviso la sua esperienza e i suoi utili suggerimenti.

Grazie alla Dott.ssa Zamboni per il prezioso contributo e per la sua disponibilità.

Grazie anche alla Dott.ssa Elena Gallina e la Dott.ssa Carmela Palazzi della Biblioteca Medica, che con la loro gentilezza mi hanno accompagnata in questi anni di percorso universitario e nel lavoro di tesi, offrendomi un prezioso aiuto nella ricerca del materiale bibliografico.

Desidero infine ringraziare il Dott. Giacomo Lima e il Dott. Claudio Malizia per il supporto offerto e per il contributo, che mi hanno permesso di portare a termine questo lavoro. In questo percorso ho avuto la fortuna di lavorare con persone gentili e disponibili, che lo hanno reso un'esperienza professionale e personale arricchente e stimolante.