

Il Nomogramma INTERCEPTOR

Paolo Maria Rossini

Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione
IRCCS San Raffaele Roma

GRUPPO DI COORDINAMENTO

S. CAPPA, IRCCS Università di Pavia

N. CARAGLIA, UCSC, Milano/Roma

M. COTELLI, IRCCS Fatebenefratelli, Brescia

C. MARRA, IRCCS Fond. A. Gemelli, Roma

D. PERANI, IRCCS San Raffaele, Milano

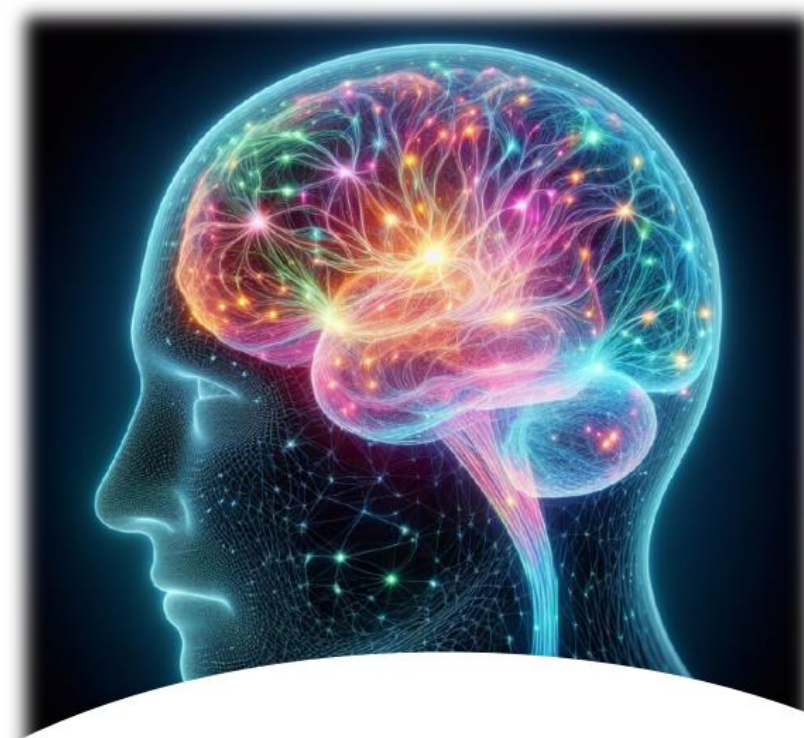
A. REDOLFI, IRCCS Fatebenefratelli, Brescia

P. SPADIN, Associazione Italiana Malattia Alzheimer

F. TAGLIAVINI, IRCCS Istituto-Besta, Milano

N. VANACORE, Istituto Superiore di Sanità

F. VECCHIO, IRCCS San Raffaele, Roma



EPIDEMIOLOGIA DELLA DEMENZA E DEL MCI IN ITALIA

Tabella 1.1 Italia. Casi prevalenti demenza ≥65 anni (*late onset*)

	Maschi			Femmine			Totale	
	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Casi
65-69	1.713.300	0,9	15.420	1.875.973	1,1	20.636	3.589.273	36.055
70-74	1.546.347	2,1	32.473	1.757.524	2,2	38.666	3.303.871	71.139
75-79	1.244.111	4,6	57.229	1.510.746	5,6	84.602	2.754.857	141.831
80-84	952.465	9	85.722	1.307.563	13,3	173.906	2.260.028	259.628
85-89	538.083	13,9	74.794	889.663	26,4	234.871	1.427.746	309.665
≥90	243.710	31,2	76.038	597.960	38,9	232.606	841.670	308.644
Totale	6.238.016	5,5	341.675	7.939.429	9,9	785.286	14.177.445	1.126.961

**1.100.00 casi con demenza
Late onset (> 65 anni)**

Tabella 1.2 Italia. Casi prevalenti demenza 35-64 anni (*early onset*)

	Maschi			Femmine			Totale	
	Popolazione	Tassi x 100.000	Casi	Popolazione	Tassi x 100.000	Casi	Popolazione	Casi
35-39	1.686.199	0,0	0	1.661.407	4,6	76	3.347.606	76
40-44	1.880.664	3,7	70	1.876.439	11,1	208	3.757.103	278
45-49	2.232.491	23,5	525	2.256.376	10,2	230	4.488.867	755
50-54	2.362.175	38,4	907	2.414.762	63,2	1.526	4.776.937	2.433
55-59	2.355.923	177,1	4.172	2.439.739	152,5	3.721	4.795.662	7.893
60-64	2.009.181	285,3	5.732	2.139.733	306,7	6.563	4.148.914	12.295
Totale	12.526.633	91,1	11.406	12.788.456	96,4	12.324	25.315.089	23.730

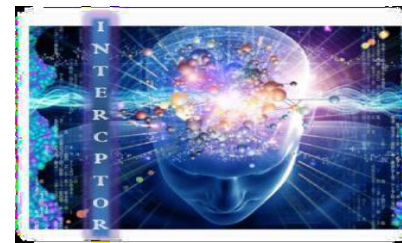
**24.000 casi con demenza
Early onset (< 65 anni)**

Tabella 1.3 Italia. Casi prevalenti Mild Cognitive Impairment ≥60 anni

	Maschi			Femmine			Totale	
	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Tassi x 100	Casi	Popolazione	Casi
60-69	3.722.481	4,0	148.899	4.015.706	4,8	192.754	7.738.187	341.653
70-79	2.790.458	5,7	159.056	3.268.270	5,8	189.560	6.058.728	348.616
80-89	1.490.548	7,1	105.829	2.197.226	7,1	156.003	3.687.774	261.832
Totale	8.003.487	5,2	413.784	9.481.202	5,7	538.317	17.484.689	952.101

**950.000 casi con Mild
Cognitive Impairment**

**2 milioni circa di casi e 4 milioni di italiani
che vivono con queste persone**



La grande sfida!

MCI (mild cognitive impairment)

Persone con lieve ma oggettivo
declino cognitivo con elevato rischio
di progredire verso l'Alzheimer

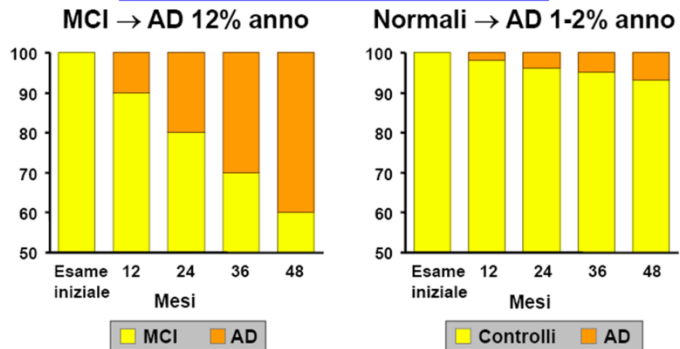
Alzheimer

REVIEW ARTICLE

The prognosis of mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis

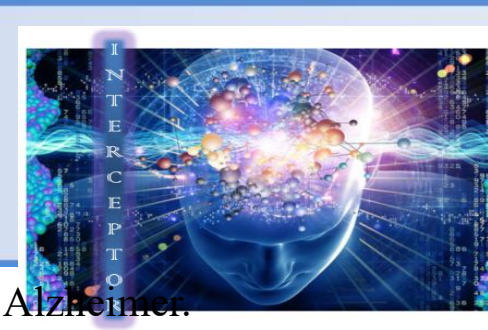
Simone Salemm^{1,2} | Flavia Lucia Lombardo³ | Eleonora Lacorte³ |
Francesco Sciancalepore³ | Giulia Remoli⁴ | Ilaria Bacigalupo³ | Paola Piscopo⁵ |
Giovanna Zamboni^{1,6} | Paolo Maria Rossini^{7,8} | Stefano Francesco Cappa^{9,10} |
Daniela Perani¹¹ | Patrizia Spadin¹² | Fabrizio Tagliavini¹³ | Nicola Vanacore³ |
Antonio Ancidoni³

Conversione del MCI in AD



Età	% di conversione Anziani ad AD	% di conversione MCI ad AD
65 - 69	0,17 %	da 6% ad 38 %
85 - 89	3,86 %	

> 950.000 in Italia di cui il 50% prodromici di AD



ENDPOINT PRIMARIO: Percentuale di conversione **in 36 mesi** a demenza di Alzheimer. Inoltre si valuterà il biomarcatore o l'insieme di biomarcatori in grado di prevedere con la migliore accuratezza tale progressione e si validerà la piattaforma digitale per trasferimento dati.

Endpoints Secondari: Rapporto costi/benefici del biomarcatore o dell'insieme di biomarcatori in termini di previsione di progressione e di loro sostenibilità finanziaria, disponibilità sul territorio nazionale e non-invasività per i pazienti.

Studio di coorte, longitudinale, multicentrico su un gruppo di pazienti MCI ed in cui si confrontano le caratteristiche al baseline e le risposte ai biomarcatori tra coloro che convertiranno **nei 36 mesi** successivi a demenza di Alzheimer e quelli che rimarranno in una condizione di stabilità o di reversione al profilo cognitivo normale.

Numero di MCI da reclutare 500 (circa 400 completi) da 20 Centri sul territorio nazionale. Durata del protocollo complessiva 54 mesi. Entro 60 giorni dal T0 (reclutamento sulla base della batteria dei TNP e dell'acquisizione del 'consenso informato') si debbono eseguire i seguenti marcatori "standard":

Neuropsicologici (MMSE e DRF – FCSRT)

Neuroimmagini strutturali con MRI con volumetria ippocampale

Neuroimmagini funzionali con PET-FDG

Prelievo liquor per metaboliti Beta amiloide e Tau

Estrazione DNA e tipizzazione ApoE

EEG x studio connettività cerebrale

CRITERI DI ELEGGIBILITA'

Inclusion criteria:

- a) age between 50 and 85 years;
- b) age and education corrected Mini Mental State Examination score equal or superior to 24/30;
- c) Clinical Dementia Rating (CDR) global score of 0.5;
- d) concerns about cognitive modifications, expressed as subjective complaints by the subject, or by impression by a close acquaintance or an expert clinician;
- e) defective performance with reference to age and education matched controls in one cognitive domain (memory, executive function, attention, language, visuospatial function): if repeated assessments are available, evidence of performance decline;
- f) preserved functional autonomy: the subject remains fully independent, even if specific performances may be slower, less efficient than usual level, with occasional errors;
- g) no dementia: the cognitive modifications do not significantly hamper social function or work activities.

Exclusion criteria:

- a) history of cerebrovascular disease (i.e. stroke episodes), alcohol abuse, severe medical disorders associated with cognitive impairment (organ failures, endocrine disorders, in particular thyroid disease and B12/folates deficiency); neuroimaging evidence of other potential causes of cognitive decline (e.g. subdural haematoma, malignancy etc.); chronic treatment with psychotropic drugs; women in reproductive age;
- b) history of malignancy < 5 years;
- c) contraindications for Magnetic Resonance Imaging (MRI): pacemaker; spinal stimulators; defibrillator; any other condition incompatible with MRI acquisition;
- d) presence of spinal malformations or any other contraindications to lumbar puncture, according to the investigator's judgement;
- e) HIV infection;
- f) use of drugs potentially affecting cognitive function, according to the investigator's judgement;
- g) subjects are not allowed to participate in any trial with experimental drug;

Exclusion criteria specific to lumbar puncture:

Patients who refuse to or cannot temporarily interrupt antiplatelet or anticoagulant therapy 14 days prior to sampling visit.

SVILUPPO DEL MODELLO PREDITTIVO

STEP 1

Selezione delle **caratteristiche cliniche e demografiche**, identificate fra quelle indagate in INTERCEPT in base alle evidenze in letteratura, attraverso modello di Cox con metodo stepwise backward.

STEP 2

-Analisi dei **biomarcatori singolarmente** (sensitività, specificità, VPP, VPN, ..)

-Valutazione del **valore aggiunto** di ogni biomarcatore rispetto alle variabili selezionate nello step 1.

-Selezione dei biomarcatori per il **modello predittivo finale** tramite stepwise backward e sviluppo del nomogramma.

Popolazione Iniziale

Consenso raccolto da 494 persone con diagnosi di MCI

398 soggetti arruolati dopo screening di eleggibilità

351 partecipanti inclusi nelle analisi finali

Criteri NIA-AA (National Institute on Aging – Alzheimer's Association) per la definizione di MCI (Albert et al. 2011)

85

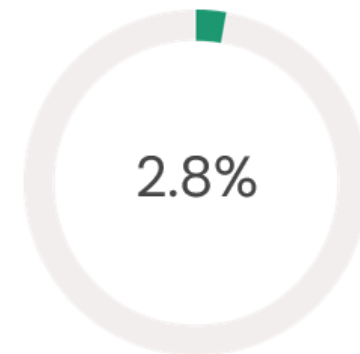
Conversioni ad
Alzheimer

Pari al **24,2%** del campione
totale analizzato

19

Altre Forme di Demenza

Il **5,4%** ha sviluppato demenze
non-Alzheimer



Tasso di Reversione

10 partecipanti tornati alla normalità cognitiva

Follow-up Medio Complessivo

2,3 anni di osservazione per
l'intera coorte

Convertiti ad Alzheimer

1,4 anni — conversione più
più precoce rispetto ad altre
altre categorie

Anno 2

Picco significativo di conversioni ad Alzheimer

Anno 3

Netto calo fino al **3,1%** negli ultimi 6 mesi

Predittori

Variabili demografiche e cliniche:

- Sesso
- Età
- Livello di educazione (anni di istruzione)
- Forma Amnesica / non-amnesica, singolo o multiplo dominio
- MCI Incidente\prevalente
- Cumulative illness rating scale CIRS (indice di severità e comorbidità)
- Ipertensione
- Storia familiare di demenza
- Fumo
- Malattie psichiatriche (inclusa depressione)
- Patologie cardiovascolari
- Amsterdam IADL

Biomarcatori

- Biomarker 1: MMSE
- Biomarker 2: DFR (FCSRT)
- Biomarker 3: APOE4
- Biomarker 4: CSF (p-tau, t-tau, A β 1-42, rapporto A β 42/40, rapporto A β 1-42/p-tau)
- Biomarker 5: FDG-PET
- Biomarker 6: RM Volumetrica (dx e sx con tecniche AdaBoost AA e FreeSurfer FS)
- Biomarker 7: EEG (connettività cerebrale misurata tramite un indice combinato di sintesi dei 7 parametri Small Worldness)



14 variabili candidate
per lo sviluppo del
modello predittivo

STEP 1- Modello con le caratteristiche cliniche

MODELLO 'BASE' :

Cox regression with Breslow method for ties

No. of subjects = 351
No. of failures = 85
Time at risk = 805.7112

Log likelihood = -442.71506

Number of obs = 351

LR chi2(4) = 59.82
Prob > chi2 = 0.0000

_t	Haz. ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
sesso_n	1.697	0.391	2.29	0.022	1.080	2.667
eta	1.092	0.023	4.26	0.000	1.049	1.138
amst_iadl	1.046	0.008	6.12	0.000	1.031	1.061
familiarita_estesa	1.710	0.386	2.38	0.017	1.099	2.662

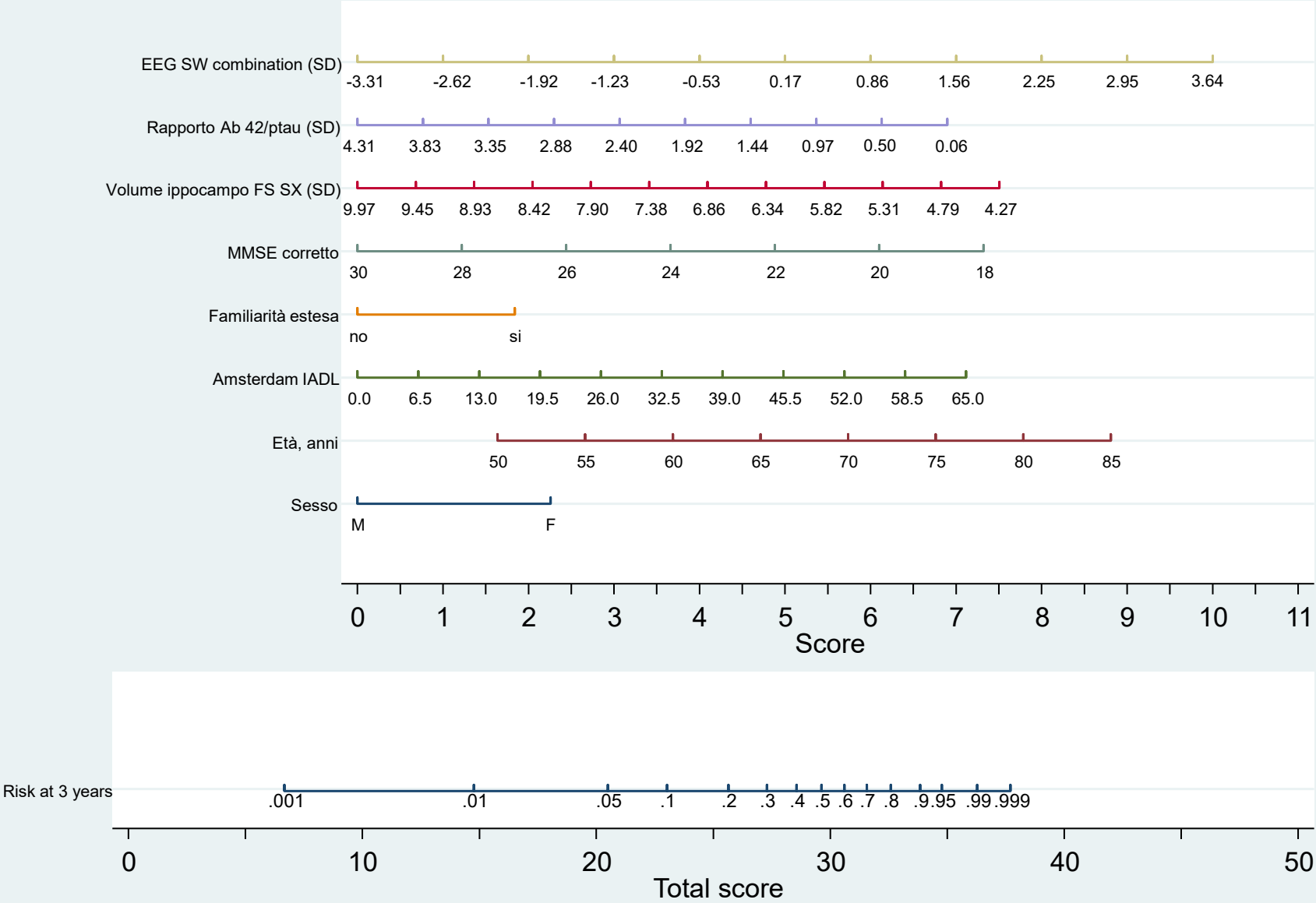
Il modello ha una C-index di Harrell pari a 0.72 (95% IC: 0.66-0.78).

STEP 2- Modello predittivo finale

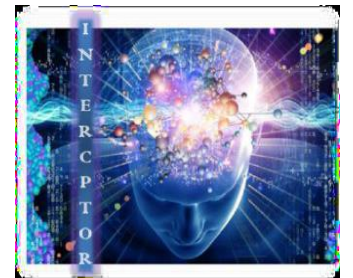
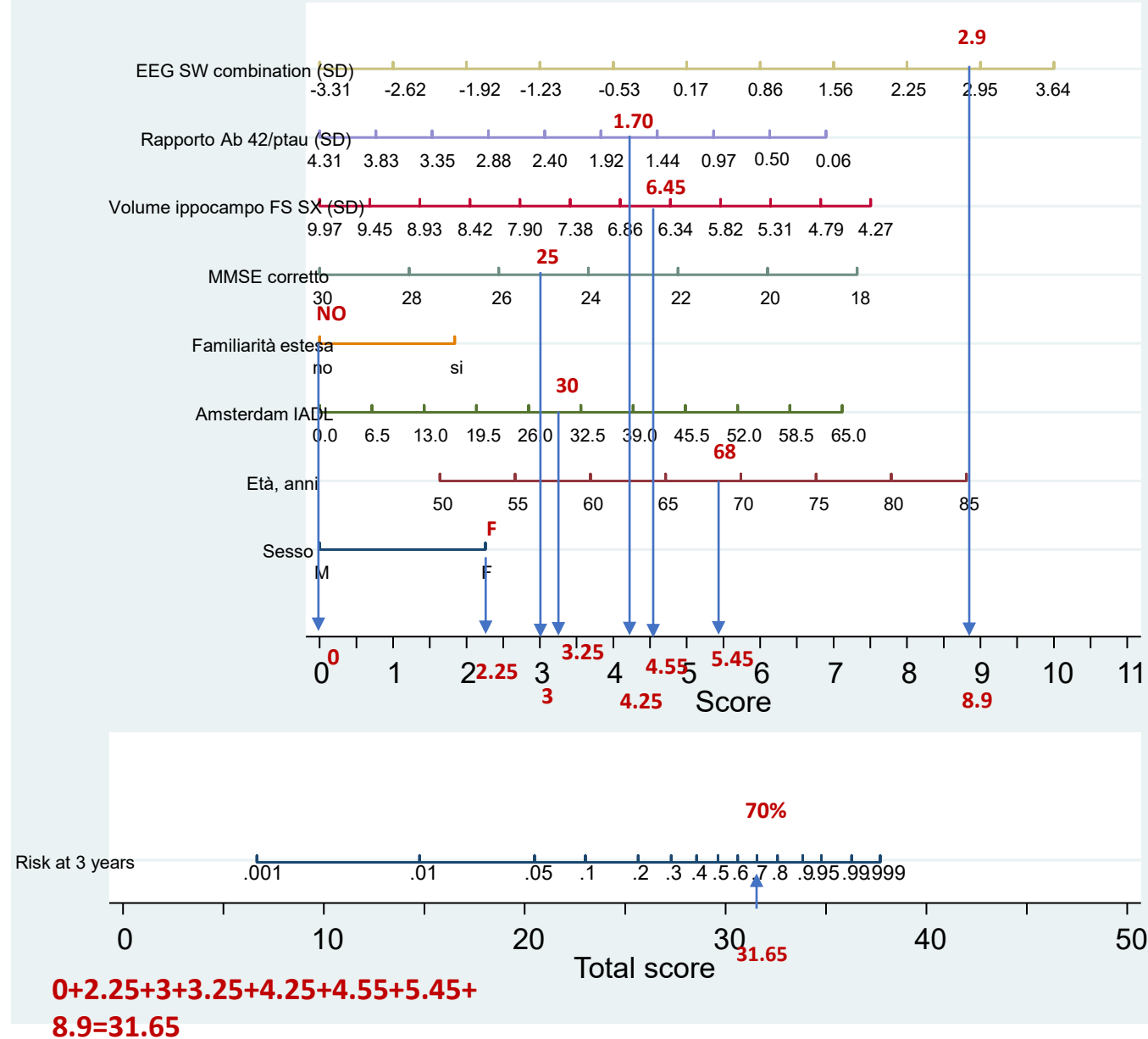
_t	Haz. ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
sesso_n	1.903	0.457	2.68	0.007	1.189	3.046
eta	1.060	0.024	2.62	0.009	1.015	1.107
amst_iadl	1.032	0.008	3.93	0.000	1.016	1.048
familiarita_estesa	1.689	0.406	2.18	0.029	1.055	2.705
mmse_cor	0.840	0.046	-3.16	0.002	0.754	0.936
fs_sx_corr_sd	0.687	0.084	-3.06	0.002	0.540	0.874
b42_ptau_rapp_sd	0.634	0.117	-2.48	0.013	0.442	0.909
sw_comb_sd	1.502	0.175	3.49	0.000	1.195	1.888

Il modello ha una C-index di Harrell pari a 0.816 (95% IC: 0.776-0.857).

Nomogramma INTERCEPTOR



Esempio di calcolo



Definizione dei gruppi di rischio

Valutazione dei parametri per differenti threshold di probabilità stimata dal modello (pr)

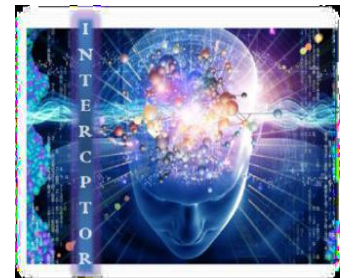
	cut-off pr.	Se (%)	Spe (%)	VPP (%)	VPN (%)	accuracy (%)
25°percentile	8%	97.53	33.06	32.78	97.56	49.23
mediana	18%	86.42	62.81	43.53	93.25	68.73
media	28%	79.01	74.38	50.79	91.37	75.54
75°percentile	44%	64.20	88.02	64.20	88.02	82.04

Prendendo a riferimento i quartili, potremmo definire i seguenti 3 gruppi di rischio:

Basso rischio: 1° e 2° quartile ovvero p da 0%-17,9%

Medio rischio: sopra la mediana ma sotto l'ultimo quartile, p: 18%-43,9%

Alto rischio: sopra il 75°percentile, p: 44%-100%



Subgroup analysis of patients with indication for Lecanemab treatment (pazienti con amiloide positiva e senza omozigosi APOEε4)

Table 19. Description of clinical, demographic and biomarker characteristics

	Total N=178	non converters N=118	AD N=60	p-value
Età (anni), m ±SD	73.0±6.2	72.4±5.9	74.2±6.8	0.065
Sesso , n (%)				0.14
femmine	108 (60.7%)	67 (56.8%)	41 (68.3%)	
maschi	70 (39.3%)	51 (43.2%)	19 (31.7%)	
Familiarità per demenza , n (%)				0.02
no	87 (48.9%)	65 (55.1%)	22 (36.7%)	
si	91 (51.1%)	53 (44.9%)	38 (63.3%)	
Amsterdam IADL , media ±SD	8.5±11.0	6.4±8.3	12.8±14.1	<0.001
MMSE corretto , media ±SD	25.6±2.4	26.0±2.5	24.7±2.0	<0.001

Definizione amiloide Aβ1-42 /p-Tau ≤11.8 or Aβ1-42/1-40 ratio ≤ 0.068



CSF vs plasma

351

Soggetti Totali

Partecipanti finali inclusi nelle
analisi del progetto INTERCEPTOR

330

CSF Disponibili

323 utilizzabili per il
nomogramma con dati completi

292

Plasmatici Disponibili

289 utilizzabili per analisi
biomarcatori plasmatici

I due subset differiscono per 38 soggetti:
36 utilizzati nel nomogramma liquorale
ma senza plasmatici, 2 con plasmatici ma
senza liquorali.



Caratteristiche dei soggetti esclusi

- 12 convertiti AD
- 1 convertito non AD

Nel sottogruppo escluso, la familiarità mostrava un'associazione più forte con
la presenza di AD rispetto al campione totale.

Di conseguenza, rimuovere queste persone **riduce la forza dell'associazione
osservata** tra familiarità e AD nell'analisi complessiva.

Nel sottogruppo escluso:

- Tra i non familiari: conversione AD = 21%
- Tra i familiari: conversione AD = 47%

Questo pattern suggerisce che l'esclusione del sottogruppo indebolisce la
relazione tra familiarità e AD.

Performance Biomarcatori: CSF vs Plasma

A β 42/p-tau (CSF)

HR: 0.41, C-index: 0.702

Forte predittore di conversione
ad AD

p-tau 217 (Plasma)

HR: 1.79, C-index: 0.736

Miglior biomarcatore plasmatico
singolo

p-tau217/A β (Plasma)

HR: 1.91, C-index: 0.738

Performance superiore ai
liquorali

E se cambiassimo il punto di vista? ... Resilienza



ApoE epsilon2



ApoE epsilon4

Tau

Beta-amiloide
atrofia ippocampale

Attività cognitiva



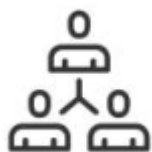
**Fattori di
resilienza**

**Fattori di
rischio**



Iperensione

Diabete



Interazione sociale

Assunzione di alcool



Istruzione



Inquinamento



Bassa istruzione



Isolamento sociale

Attività Fisica



Vita sedentaria



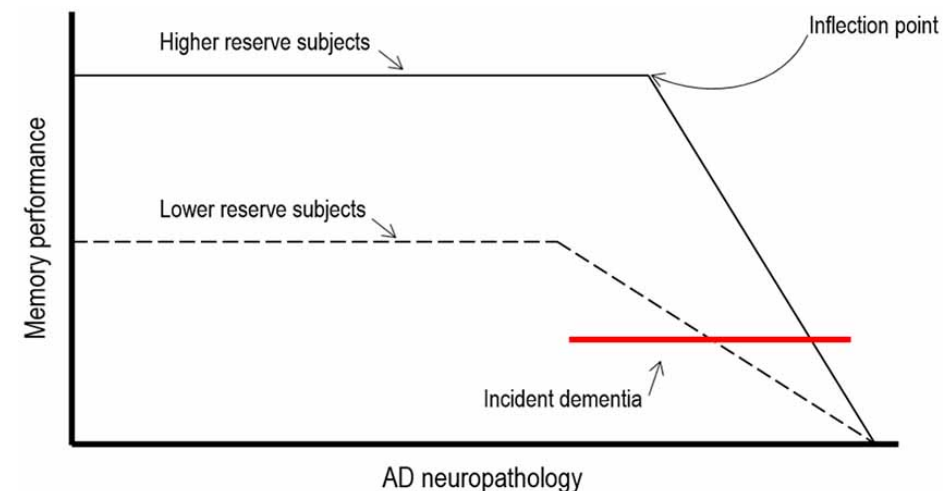
Pattern EEG



La riserva cognitiva modula l'impatto della neuropatologia dell'AD

1. La riserva cognitiva consente agli individui di mantenere funzioni cognitive preservate nonostante l'aggravarsi della patologia dell'Alzheimer.
2. Gli individui con una riserva più elevata mostrano un ritardo nell'insorgenza del declino della memoria e raggiungono la demenza clinica più tardi o potrebbero non svilupparla mai.
3. Gli individui con una riserva più bassa subiscono un deterioramento cognitivo più precoce.
4. Il punto di inflessione segna un rapido declino una volta eventualmente esaurita la riserva.
5. Stessa patologia, esiti diversi: la riserva cognitiva modella il decorso clinico.

Positivity for at least one of the following biomarker/s	sMCI – resilient (n)	cMCI(n)	Total (n)	Conversion risk (%)
Apo E ϵ 4	89	44	133	33.08
FDG-PET	177	93	270	34.44
A β 42	107	71	178	39.89
Hippocampal Volume	77	62	139	44.60
Hippocampal Volume + FDG-PET	60	56	116	48.28
A β 42 + Hippocampal Volume	47	39	86	45.35
A β 42 + FDG-PET	72	63	135	46.67
Apo E ϵ 4 + FDG-PET	65	37	102	36.27
Apo E ϵ 4 + Hippocampal Volume	36	30	66	45.45
Apo E ϵ 4 + A β 42	53	36	89	40.45
Apo E ϵ 4 + A β 42 + Hippocampal Volume	25	22	47	46.81
Apo E ϵ 4 + A β 42 + FDG-PET	37	30	67	44.78
Apo E ϵ 4 + Hippocampal Volume + FDG-PET	30	25	55	45.45
A β 42 + Hippocampal Volume + FDG-PET	37	34	71	47.89
ϵ 4 + Hippocampal Volume + FDG-PET + A β 42	22	18	40	45.00

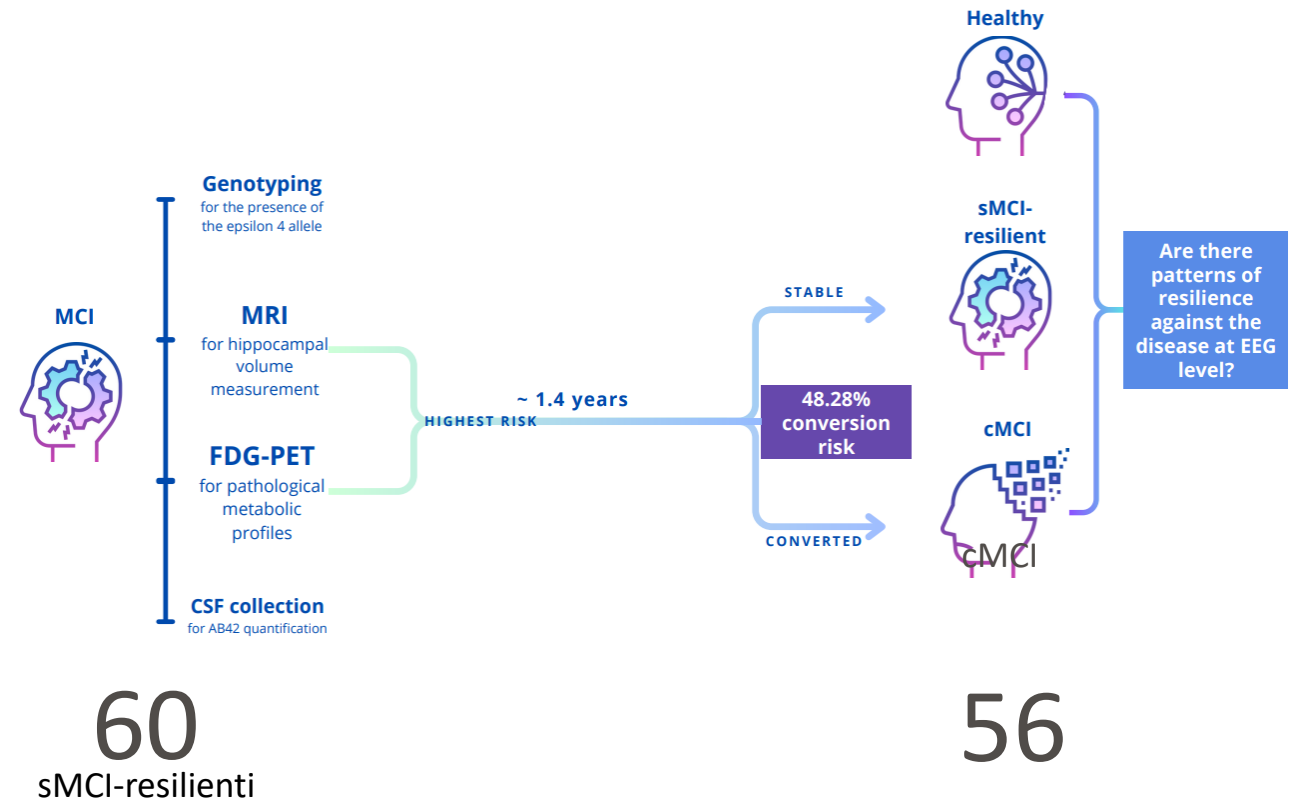


Una maggiore riserva cognitiva ritarda i sintomi della demenza o non li fa presentare, anche in presenza di neuropatologia.

EEG-based signatures of cognitive resilience in individuals with stable MCI despite carrying a High-Risk for progression to dementia

Chiara Pappaletta^{1,2}, Lorenzo Nucci¹, Alessia Cacciotti^{1,2}, Fabrizio Vecchio^{1,2}, Camillo Marra^{3,4}, Naïke Caraglia⁴, Davide Quaranta^{3,4}, Stefano Cappa^{5,6}, Daniela Perani⁷, Alberto Redolfi⁸, Patrizia Spadin⁹, Fabrizio Tagliavini¹⁰, Nicola Vanacore¹¹, Flavia Lombardo¹¹, Maria Cotelli¹², Francesco Iodice¹, & Paolo Maria Rossini¹

Si è ipotizzato che, tra gli individui con Mild Cognitive Impairment ad alto rischio (caratterizzati da ridotto volume ippocampale e alterazioni FDG-PET), coloro che non sarebbero progrediti verso la demenza presentassero fin dall'inizio specifici marcatori EEG di "resilienza" neurofisiologica. In particolare, si è ipotizzato che gli sMCI-resilient mostrassero pattern spettrali più adattivi, connettività funzionale meglio preservata e una più efficiente organizzazione della rete cerebrale rispetto agli MCI che sarebbero poi convertiti alla demenza.



Impatto sul Modello INTERCEPTOR

Modello INTERCEPTOR base: C-index = 0.816

1

Alpha 1 Frontale

C-index: 0.821 (ΔC +0.004, $p=0.345$)

2

Alpha2 Frontale

C-index: 0.820 (ΔC +0.004, $p=0.413$)

3

Delta/Alpha Totale

C-index: 0.830 (ΔC +0.014, $p=0.08$)

4

Delta/Alpha Temp. DX

C-index: 0.831 (ΔC +0.014, $p=0.068$)

Il rapporto Delta/Alpha temporale destro fornisce il maggior incremento discriminativo, anche se non statisticamente significativo. Risultati analoghi nella coorte amiloide-positiva (n=200).

Conclusioni

- 1) L'implementazione di un **nomogramma INTERCEPTOR** rappresenta uno strumento clinico per integrare variabili neuropsicologiche, neuroimaging e biomarcatori, consentendo una predizione personalizzata del rischio di progressione.
- 2) Un'estensione naturale di questo approccio riguarda la possibilità di sviluppare **nomogrammi adattabili al tipo di intervento farmacologico**, utili per supportare la medicina di precisione nei futuri scenari terapeutici. Tali strumenti potrebbero infatti essere modulati per stimare non solo il rischio di conversione, ma anche la probabile risposta a trattamenti modificanti la malattia.
- 3) Parallelamente, l'integrazione di nuovi biomarcatori emergenti—come i marcatori plasmatici—apre la strada a versioni più agili, accessibili e scalabili dei nomogrammi predittivi. L'arricchimento dei modelli con queste misure permetterà di migliorare ulteriormente l'accuratezza prognostica e di rendere più sostenibile lo screening della popolazione anziana.
- 4) Al fine di rendere il nomogramma ancora più preciso sarà indispensabile introdurre oltre ai fattori di rischio anche quelli di **resilienza**. Le evidenze EEG mostrano che individui ad alto rischio riescono a mantenere l'equilibrio funzionale dei network cerebrali nonostante la presenza di biomarcatori di patologia. Questo suggerisce che la resilienza non sia un fenomeno casuale, ma un **profilo neurobiologico specifico e potenzialmente misurabile**.