UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

Biomarcatori ematici di danno neuronale e neurodegenerazione nel paziente geriatrico: associazioni con deterioramento cognitivo e mortalità

Blood Biomarkers of Neuronal Injury and Neurodegeneration in Geriatric Patients: Associations with Cognitive Impairment and Mortality

Relatore: Chiar.mo
Prof. Jacopo Sabbatinelli

Tesi di Laurea di:
Sara Gozzoli

Anno Accademico 2025/2026

A chi,

nonostante la malattia,

continua a credere nella vita.

INDICE

ABSTRACT ..... **v**

1. INTRODUZIONE **1**

1.1 Malattia di Alzheimer e altre forme di demenza 1

1.1.1 Definizione e classificazione delle demenze 3

1.1.2 Principali meccanismi fisiopatologici 5

1.1.3 Neurodegenerazione e risposta infiammatoria 8

1.2 Demenza nella popolazione geriatrica 10

1.2.1 Epidemiologia e relazione con l'invecchiamento 11

1.2.2 Impatto clinico, funzionale e prognostico 12

1.3 Neurodegenerazione e neuroinfiammazione nella demenza 13

1.3.1 Neurodegenerazione e danno neuroassonale 13

1.3.2 Neuroinfiammazione e risposta gliale 14

1.3.3 Interazione tra neurodegenerazione, neuroinfiammazione e fragilità 15

1.4 Biomarcatori di neurodegenerazione e neuroinfiammazione nella demenza 16

1.4.1 Biomarcatori liquorali 16

1.4.2 Biomarcatori ematici 18

1.4.3 Biomarcatori di imaging 19

1.4.4 Vantaggi e limiti dei biomarcatori ematici 21

1.5 Biomarcatori ematici e outcome clinici nella demenza 22

1.5.1 Ruolo diagnostico e associazione con il declino cognitivo 22

1.5.2 Associazione con declino funzionale e fragilità 24

1.5.3 Associazione con mortalità e progressione clinica 25

1.6 Il paziente geriatrico ospedalizzato come modello di studio 26

1.6.1 Caratteristiche cliniche del paziente geriatrico ospedalizzato 27

1.6.2 Rilevanza del setting ospedaliero 28

1.6.3 Razionale dello studio 29

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO **31**

3. MATERIALI E METODI **32**

3.1 Disegno dello studio e popolazione 32

3.2 Valutazione geriatrica, fragilità e funzione cognitiva 33

3.3 Raccolta dei campioni biologici e parametri di laboratorio 34
3.4 Dosaggio della catena leggera dei neurofilamenti sierica 34
3.5 Valutazione della mortalità.....35
3.6 Analisi statistica.....35
3.7 Aspetti etici.....37

4. RISULTATI 38
4.1 Caratteristiche della popolazione in studio.....38
4.2 Andamento dei livelli di sNfL in relazione all'età 40
4.3 Livelli di sNfL e mortalità a lungo termine.....42
4.4 sNfL e deterioramento cognitivo.....46
4.5 Valore prognostico di sNfL e ruolo della funzione renale 49

5. DISCUSSIONE 54
5.1 sNfL e invecchiamento.....54
5.2 sNfL e mortalità a lungo termine.....56
5.3 Relazione tra sNfL e funzione cognitiva 58
5.4 Il ruolo della funzione renale.....59
5.5 Implicazioni cliniche 61
5.6 Punti di forza e limiti.....61
5.7 Prospettive future.....63

6. CONCLUSIONI.....64

7. BIBLIOGRAFIA 69

ABSTRACT

Background

La catena leggera dei neurofilamenti (Neurofilament light chain, NfL) è una componente del citoscheletro assonale e rappresenta un biomarcatore sensibile di danno neuroassonale e neurodegenerazione. La possibilità di determinarne le concentrazioni a livello sierico (sNfL) ne ha favorito il crescente impiego come biomarcatore minimamente invasivo. I livelli circolanti di NfL aumentano con l'età e possono essere influenzati da condizioni frequentemente presenti nella popolazione geriatrica, tra cui deterioramento cognitivo, fragilità e compromissione della funzione renale. In questo contesto, l'associazione tra sNfL e mortalità a lungo termine assume particolare interesse per la stratificazione prognostica del paziente anziano.

Obiettivo

Lo studio ha l'obiettivo di valutare l'andamento dei livelli sierici di NfL in relazione all'età e di analizzarne l'associazione con la mortalità per tutte le cause nella popolazione geriatrica. In particolare, sono state confrontate le traiettorie di sNfL tra pazienti anziani ospedalizzati e soggetti residenti in comunità ed è stato valutato il ruolo dello stato cognitivo e della funzione renale nel modulare il valore prognostico del biomarcatore.

Materiali e Metodi

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo comprendente tre coorti italiane indipendenti, per un totale di 1.967 soggetti. La coorte principale comprendeva 1.052 pazienti di età ≥65 anni ospedalizzati nell'ambito del progetto Report-AGE, mentre le altre due coorti comprendevano complessivamente 915 soggetti residenti in comunità. Le concentrazioni sieriche di NfL sono state determinate mediante metodica immunoenzimatica automatizzata. Le traiettorie correlate all'età sono state valutate mediante analisi di regressione. Nella coorte ospedalizzata, caratterizzata da un follow-up mediano di 11 anni, i livelli di sNfL sono stati suddivisi in tre categorie (<40, 40–66 e ≥67 pg/mL) e la loro associazione con la mortalità è stata analizzata mediante curve di Kaplan-Meier e modelli multivariati di regressione di Cox.

Sono stati inoltre valutati il deterioramento cognitivo e la funzione renale, espressa mediante velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR).

Risultati

I livelli di sNfL aumentavano significativamente con l'età in tutte le coorti, con un incremento più marcato nei pazienti ospedalizzati (β=2,45; IC 95%: 2,01–2,89) rispetto ai soggetti residenti in comunità (β=1,35; IC 95%: 1,08–1,62 e β=1,48; IC 95%: 1,20–1,76). Nella coorte ospedalizzata, i pazienti deceduti durante il follow-up presentavano concentrazioni mediane di sNfL significativamente superiori rispetto ai sopravvissuti (81,1 vs 39,3 pg/mL; p<0,001). Livelli di sNfL ≥67 pg/mL erano associati a un rischio di mortalità significativamente maggiore rispetto a valori <40 pg/mL, anche dopo aggiustamento per età, sesso, comorbidità, fragilità e principali parametri laboratoristici (HR=2,10; IC 95%: 1,65–2,67). Concentrazioni ≥67 pg/mL risultavano inoltre associate a una maggiore probabilità di deterioramento cognitivo (OR=2,00; IC 95%: 1,35–2,95). La funzione renale modificava il valore prognostico del biomarcatore: l'associazione tra sNfL e mortalità risultava progressivamente attenuata in presenza di grave compromissione renale, in particolare per valori di eGFR <20 mL/min.

Conclusioni

I livelli sierici di NfL aumentano con l'invecchiamento e mostrano un incremento più marcato nei pazienti geriatrici ospedalizzati rispetto ai soggetti residenti in comunità. Concentrazioni elevate di sNfL risultano associate in maniera indipendente a un maggiore rischio di mortalità a lungo termine e al deterioramento cognitivo. La funzione renale rappresenta tuttavia un elemento fondamentale nell'interpretazione del biomarcatore, poiché una grave riduzione dell'eGFR ne attenua il valore prognostico. Nel complesso, sNfL emerge come un potenziale biomarcatore di vulnerabilità e di stratificazione prognostica nella popolazione geriatrica, soprattutto nei soggetti senza grave compromissione renale.

1. INTRODUZIONE

1.1 Malattia di Alzheimer e altre forme di demenza

Le demenze rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni patologiche, caratterizzate da un deterioramento acquisito delle funzioni cognitive, di entità tale da interferire progressivamente con l'autonomia e con lo svolgimento delle attività della vita quotidiana (Arvanitakis, Shah et al. 2019).

Il termine "demenza" non identifica quindi una singola malattia, ma una sindrome clinica che può derivare da processi eziopatogenetici differenti.

La malattia di Alzheimer rappresenta la forma più comune, ma il deterioramento cognitivo può anche essere determinato da: patologie cerebrovascolari, demenza a corpi di Lewy, degenerazioni frontotemporali e numerose altre condizioni neurologiche. Soprattutto nelle fasce di età più avanzate, differenti alterazioni neuropatologiche possono coesistere nello stesso individuo, dando origine a forme miste, nelle quali il contributo neurodegenerativo e quello vascolare risultano difficilmente separabili (Custodio, Montesinos et al. 2017). Sebbene le diverse forme di demenza presentino caratteristiche cliniche e biologiche specifiche, esse condividono la progressiva compromissione delle reti neuronali e la conseguente perdita delle capacità cognitive e funzionali. La malattia di Alzheimer è una patologia neurodegenerativa progressiva e rappresenta la causa più frequente di demenza. È caratterizzata da un lungo decorso biologico, durante il quale le alterazioni patologiche cerebrali possono svilupparsi molti anni prima della comparsa dei sintomi clinici. Nella forma tipica, l'esordio è insidioso ed è contraddistinto prevalentemente da una progressiva compromissione della memoria episodica, alla quale si associano nel tempo deficit del linguaggio, dell'orientamento, delle funzioni esecutive e delle capacità visuospaziali. Con l'evoluzione della malattia, il deterioramento cognitivo interferisce in misura crescente con lo svolgimento delle attività quotidiane, fino a determinare una perdita significativa

dell'autonomia personale (McKhann, Knopman et al. 2011, Scheltens, De Strooper et al. 2021). La presentazione clinica non è tuttavia uniforme, infatti, accanto alla forma amnestica più comune, possono essere osservate varianti nelle quali predominano inizialmente disturbi del linguaggio, alterazioni visuospaziali o deficit delle funzioni esecutive e comportamentali. L'eterogeneità del quadro dipende dalla diversa distribuzione anatomica delle alterazioni neuropatologiche, dall'età di esordio, dalla riserva cognitiva e dalla presenza di copatologie cerebrali, particolarmente frequenti nei pazienti più anziani (Scheltens, De Strooper et al. 2021). Dal punto di vista neuropatologico, la malattia è definita dalla presenza di depositi extracellulari di β-amiloide e dall'accumulo intracellulare di proteina tau patologicamente modificata. La β-amiloide si aggrega progressivamente formando oligomeri e placche, mentre la tau perde la propria normale funzione di stabilizzazione dei microtubuli e forma grovigli neurofibrillari. Queste alterazioni si associano a disfunzione sinaptica, compromissione del trasporto assonale, perdita neuronale e progressiva atrofia cerebrale. La distribuzione della patologia tau e l'entità della neurodegenerazione mostrano generalmente una relazione più stretta con la gravità del deterioramento cognitivo rispetto al solo carico amiloide (DeTure and Dickson 2019, Scheltens, De Strooper et al. 2021). La fisiopatologia della malattia di Alzheimer non è tuttavia riconducibile esclusivamente all'accumulo di β-amiloide e tau. Alterazioni della funzione microgliale e astrocitaria, neuroinfiammazione, stress ossidativo, disfunzione vascolare e compromissione della barriera ematoencefalica partecipano alla progressione del danno. La risposta gliale può inizialmente favorire la rimozione dei prodotti patologici, ma, quando diventa persistente e disregolata, può contribuire alla perdita sinaptica e alla neurodegenerazione (Leng and Edison 2021). Negli ultimi anni, la definizione della malattia di Alzheimer si è progressivamente spostata da un modello esclusivamente clinico a un modello biologico. Secondo tale impostazione, la malattia è identificata dalla presenza dei processi patologici sottostanti, dimostrabili mediante biomarcatori liquorali, ematici o di imaging. La diagnosi biologica deve tuttavia essere distinta dalla stadiazione clinica: un individuo può presentare alterazioni biomarcatorali compatibili con la malattia prima dello sviluppo di una compromissione cognitiva clinicamente evidente, mentre la demenza rappresenta una fase sintomatica più avanzata del continuum patologico (Jack, Bennett et al. 2018, Jack, Andrews et al. 2024).

La comprensione delle diverse forme di demenza richiede pertanto un approccio integrato, capace di considerare sia le manifestazioni cliniche sia i meccanismi biologici e neuropatologici sottostanti.

1.1.1 Definizione e classificazione delle demenze

La demenza è una sindrome clinica acquisita, generalmente cronica e progressiva, caratterizzata dalla compromissione di una o più funzioni cognitive rispetto al precedente livello di funzionamento dell'individuo. Il deterioramento può interessare la memoria, le funzioni esecutive, l'attenzione, il linguaggio, le capacità visuospaziali, la cognizione sociale e il comportamento. Perché si possa parlare di demenza, la compromissione cognitiva deve essere sufficientemente grave da interferire con l'autonomia personale e con lo svolgimento delle attività quotidiane e non deve manifestarsi esclusivamente nel contesto di uno stato confusionale acuto o di un disturbo psichiatrico maggiore (McKhann, Knopman et al. 2011). La demenza deve essere distinta dal mild cognitive impairment, o deterioramento cognitivo lieve, una condizione nella quale è presente una riduzione delle capacità cognitive superiore a quella attesa per età e livello di istruzione, senza tuttavia una sostanziale perdita dell'indipendenza funzionale. I soggetti con mild cognitive impairment possono richiedere maggiore tempo, strategie compensatorie o assistenza minima nello svolgimento delle attività più complesse, ma mantengono generalmente l'autonomia nelle funzioni quotidiane essenziali. Il mild cognitive impairment rappresenta una condizione eterogenea: in alcuni pazienti rimane stabile o può regredire, mentre in altri costituisce la fase clinica iniziale di una patologia neurodegenerativa destinata a evolvere verso la demenza (Albert, DeKosky et al. 2011).

Dal punto di vista eziologico, le demenze possono essere classificate in forme neurodegenerative primarie, vascolari, miste e secondarie ad altre condizioni neurologiche o sistemiche. La malattia di Alzheimer rappresenta la principale causa di demenza ed è caratterizzata dalla presenza di alterazioni patologiche correlate alla β-amiloide e alla proteina tau. La demenza a corpi di Lewy è invece associata alla deposizione neuronale di α-sinucleina e si manifesta tipicamente con fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive

ricorrenti, disturbo comportamentale del sonno REM e segni spontanei di parkinsonismo. La presenza e la combinazione di tali manifestazioni cliniche, insieme a specifici biomarcatori, permettono di formulare una diagnosi di demenza a corpi di Lewy possibile o probabile (McKeith, Boeve et al. 2017). Le demenze frontotemporali comprendono un gruppo eterogeneo di sindromi neurodegenerative associate a un interessamento prevalente dei lobi frontali e temporali. La variante comportamentale è caratterizzata da modificazioni precoci della personalità e della condotta sociale, tra cui disinibizione, apatia, perdita dell'empatia, comportamenti perseverativi e alterazioni dell'alimentazione. I criteri diagnostici distinguono forme possibili, probabili e definite sulla base delle manifestazioni cliniche, del deterioramento funzionale, delle alterazioni di neuroimaging e dell'eventuale conferma genetica o anatomopatologica (Rascovsky, Hodges et al. 2011). Le forme a prevalente interessamento linguistico rientrano nello spettro delle afasie progressive primarie e comprendono la variante non fluente/agrammatica, la variante semantica e la variante logopenica, definite sulla base dello specifico profilo linguistico e dei reperti di neuroimaging (Gorno-Tempini, Hillis et al. 2011). I disturbi cognitivi vascolari comprendono un continuum che si estende dal deterioramento cognitivo vascolare lieve fino alla demenza vascolare. Le malattie cerebrovascolari (MCV) sono infatti considerate un'importante fattore di rischio nella genesi di deterioramento cognitivo. Il quadro clinico dipende dalla sede, dall'estensione e dalla natura delle lesioni cerebrovascolari e può essere associato a infarti corticali o sottocorticali, malattia dei piccoli vasi, microemorragie e alterazioni diffuse della sostanza bianca. Sebbene il profilo cognitivo sia variabile, risultano frequentemente compromesse l'attenzione complessa, la velocità di elaborazione delle informazioni e le funzioni esecutive. La diagnosi richiede sia la dimostrazione di un disturbo cognitivo sia l'evidenza che la patologia cerebrovascolare rappresenti la causa dominante o un contributo sostanziale alla compromissione osservata (Sachdev, Kalaria et al. 2014). Nelle persone di età molto avanzata deve essere considerata anche la *limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy* (LATE), una condizione associata a un accumulo patologico di TDP-43 con interessamento preferenziale delle strutture limbiche. Il sistema di stadiazione neuropatologica proposto prevede il coinvolgimento iniziale dell'amigdala, seguito dall'ippocampo e, negli stadi più avanzati, dal giro frontale medio. LATE può determinare

una sindrome amnestica clinicamente simile a quella della malattia di Alzheimer e frequentemente coesiste con la patologia amiloide e tau, contribuendo alla compromissione cognitiva complessiva (Nelson, Dickson et al. 2019). La classificazione delle demenze nel soggetto anziano è resa ulteriormente complessa dalla frequente coesistenza di più alterazioni neuropatologiche. Studi anatomopatologici condotti su anziani residenti in comunità hanno mostrato che le

forme miste, nelle quali patologia di Alzheimer, lesioni vascolari, corpi di Lewy, TDP-43 e sclerosi ippocampale sono presenti contemporaneamente, rappresentano una quota rilevante dei casi di demenza (Schneider, Arvanitakis et al. 2007). Il contributo di ciascuna alterazione al declino cognitivo varia considerevolmente da un individuo all'altro, rendendo spesso insufficiente una classificazione fondata su una singola eziologia (Boyle, Yu et al. 2018). Negli ultimi anni, la definizione della malattia di Alzheimer si è progressivamente spostata da un modello esclusivamente clinico-sindromico a un modello biologico. Il framework AT(N) classifica i biomarcatori in indicatori di deposizione della β-amiloide, indicati dalla lettera A, di patologia tau, indicati dalla lettera T, e di neurodegenerazione o danno neuronale, indicati dalla lettera N. In tale prospettiva, la presenza biologica della malattia può precedere di molti anni la comparsa della demenza e deve essere distinta dallo stadio clinico raggiunto dal paziente (Jack, Bennett et al. 2018). I criteri aggiornati hanno ulteriormente integrato i biomarcatori liquorali, di imaging ed ematici nella diagnosi e nella stadiazione biologica, mantenendo tuttavia centrale la valutazione clinica dell'individuo sintomatico (Jack, Andrews et al. 2024).

1.1.2 Principali meccanismi fisiopatologici

La malattia di Alzheimer è caratterizzata da due alterazioni neuropatologiche fondamentali: la deposizione extracellulare di peptidi β-amiloidi sotto forma di placche e l'accumulo intracellulare di proteina tau patologicamente modificata all'interno dei grovigli neurofibrillari. Questi processi iniziano molti anni prima della comparsa della demenza e si associano progressivamente ad alterazioni della funzione sinaptica, del metabolismo cerebrale, dell'integrità neuronale e della struttura dell'encefalo. Studi condotti su soggetti

portatori di mutazioni responsabili di forme autosomiche dominanti di malattia di Alzheimer hanno documentato una successione di modificazioni biologiche che precede di diversi anni l'esordio clinico, comprendendo inizialmente alterazioni dei biomarcatori amiloidi e, successivamente, modificazioni della tau, del metabolismo cerebrale, dell'atrofia e delle prestazioni cognitive (Bateman, Xiong et al. 2012). La β-amiloide deriva dal metabolismo della proteina precursore dell'amiloide, una proteina transmembrana espressa in numerosi tessuti e particolarmente abbondante nel sistema nervoso. La scissione della proteina precursore attraverso la via amiloidogenica determina la formazione di peptidi β-amiloidi di diversa lunghezza, tra i quali Aβ40 e Aβ42. Quest'ultimo presenta una maggiore tendenza all'aggregazione e può formare oligomeri solubili, protofibrille e successivamente depositi fibrillari. Gli oligomeri solubili sembrano esercitare un'importante azione neurotossica, alterando la plasticità sinaptica, la trasmissione neuronale e i meccanismi alla base dell'apprendimento e della memoria. Dimeri di β-amiloide isolati direttamente dal tessuto cerebrale di pazienti con malattia di Alzheimer hanno mostrato sperimentalmente la capacità di compromettere la plasticità sinaptica e la memoria (Shankar, Li et al. 2008). L'accumulo cerebrale della β-amiloide non dipende necessariamente da un'eccessiva produzione del peptide. Nella maggior parte delle forme sporadiche a esordio tardivo, può essere maggiormente rilevante una riduzione dei processi di eliminazione, degradazione e trasporto attraverso la barriera ematoencefalica. La deposizione amiloide costituisce un evento precoce, ma la sua relazione con la gravità clinica non è strettamente lineare: alcuni individui possono presentare un significativo carico amiloide pur mantenendo una funzione cognitiva relativamente conservata. La presenza di β-amiloide sembra pertanto creare una condizione biologica favorevole all'attivazione di processi patologici successivi, tra cui alterazioni della tau, risposta gliale e disfunzione sinaptica. La proteina tau è una proteina associata ai microtubuli, essenziale per il mantenimento della stabilità del citoscheletro neuronale e per il trasporto assonale. Nella malattia di Alzheimer, tau subisce modificazioni post-traduzionali, tra cui un'eccessiva fosforilazione, che ne riducono l'affinità per i microtubuli e ne favoriscono l'aggregazione. La perdita della normale funzione di tau contribuisce all'instabilità del citoscheletro e all'alterazione del trasporto assonale, mentre l'accumulo di forme patologiche esercita effetti tossici sulla funzione neuronale. Gli aggregati si

distribuiscono inizialmente nelle regioni temporali mediali e successivamente si estendono alle aree associative corticali, secondo un andamento che riflette, almeno in parte, gli stadi neuropatologici descritti da Braak. Studi longitudinali mediante tau-PET hanno documentato un aumento progressivo del segnale tau nel tempo, maggiormente evidente nei soggetti con positività amiloide e compromissione cognitiva (Jack, Wiste et al. 2018). Ulteriori analisi condotte nell'uomo hanno mostrato che la distribuzione della tau patologica segue le connessioni tra regioni cerebrali funzionalmente e anatomicamente comunicanti e che tale propagazione è accelerata dalla presenza della β-amiloide (Vogel, Iturria-Medina et al. 2020). Rispetto al carico amiloide, l'estensione della patologia tau presenta generalmente una relazione più stretta con la distribuzione della neurodegenerazione e con la gravità delle manifestazioni cognitive. L'interazione tra β-amiloide e tau non deve tuttavia essere interpretata come una sequenza rigidamente lineare. La progressione della malattia dipende dall'intervento concomitante di alterazioni sinaptiche, disfunzioni mitocondriali, stress ossidativo, squilibrio dell'omeostasi del calcio, compromissione del trasporto assonale e riduzione dei meccanismi cellulari deputati alla degradazione delle proteine. Tali processi determinano una progressiva perdita di sinapsi e neuroni, particolarmente evidente nell'ippocampo, nella corteccia entorinale e nelle regioni associative temporoparietali. La perdita sinaptica rappresenta uno dei correlati anatomopatologici più strettamente associati alla compromissione cognitiva.

Anche la componente cerebrovascolare riveste un ruolo rilevante. Alterazioni dell'endotelio, riduzione della perfusione cerebrale, compromissione della barriera ematoencefalica e malattia dei piccoli vasi possono ridurre l'apporto di ossigeno e nutrienti, ostacolare l'eliminazione delle proteine patologiche e aumentare la vulnerabilità neuronale. Analisi multimodali hanno indicato che la disregolazione vascolare può comparire precocemente nel decorso della malattia di Alzheimer a esordio tardivo e interagire con le alterazioni amiloidi, metaboliche e strutturali (Iturria-Medina, Sotero et al. 2016). Nelle altre forme di demenza, il processo patologico è associato a differenti aggregati proteici o lesioni cerebrali. Nella demenza a corpi di Lewy prevale l'accumulo di α-sinucleina, mentre le degenerazioni frontotemporali possono essere sostenute da patologia tau, TDP-43 o, meno frequentemente,

FUS. Nei disturbi cognitivi vascolari il danno è invece prodotto da lesioni ischemiche o emorragiche, alterazioni della sostanza bianca e compromissione della microcircolazione. Questi processi possono coesistere con la patologia di Alzheimer, abbassando la soglia oltre la quale il danno cerebrale si traduce in una sindrome dementigena clinicamente manifesta.

1.1.3 Neurodegenerazione e risposta infiammatoria

Il termine neurodegenerazione indica la progressiva perdita dell'integrità strutturale e funzionale dei neuroni e delle loro connessioni. Nelle demenze neurodegenerative il processo comprende disfunzione sinaptica, alterazione del trasporto assonale, degenerazione degli assoni, perdita neuronale e conseguente atrofia delle regioni cerebrali coinvolte. La neurodegenerazione non è specifica della malattia di Alzheimer, ma rappresenta una via finale comune a differenti patologie cerebrali e può essere rilevata attraverso parametri di neuroimaging o biomarcatori di danno neuronale e assonale. La risposta infiammatoria del sistema nervoso centrale è mediata principalmente dalla microglia e dagli astrociti. La microglia costituisce la componente immunitaria residente dell'encefalo e svolge funzioni di sorveglianza, rimozione dei detriti cellulari e risposta agli agenti patogeni o ai segnali di danno. Nelle fasi iniziali della malattia, la sua attivazione può avere un ruolo protettivo, favorendo la fagocitosi della β-amiloide e il contenimento del danno tissutale. Quando lo stimolo patologico persiste, tuttavia, la risposta microgliale può diventare cronica e disfunzionale, associandosi alla produzione di citochine proinfiammatorie, specie reattive dell'ossigeno, componenti del complemento e altri mediatori capaci di compromettere la funzione sinaptica e la vitalità neuronale. Un meccanismo rilevante è rappresentato dall'attivazione dell'inflammasoma NLRP3, un complesso intracellulare che promuove l'attivazione della caspasi-1 e la maturazione di mediatori proinfiammatori, tra cui interleuchina-1β e interleuchina-18. Studi sperimentali hanno mostrato che la perdita della funzione di NLRP3 riduce la fosforilazione e l'aggregazione della tau e che, al contrario, l'attivazione microgliale dell'inflammasoma può favorire la progressione della patologia tau (Ising, Venegas et al. 2019). Questi risultati indicano che la risposta infiammatoria non

rappresenta soltanto una conseguenza passiva della neurodegenerazione, ma può contribuire direttamente alla sua progressione. L'attivazione microgliale può inoltre favorire la deposizione amiloide. In modelli sperimentali, i complessi extracellulari contenenti la proteina ASC, rilasciati dalla microglia in seguito all'attivazione dell'inflammasoma, si legano alla β-amiloide e ne facilitano l'aggregazione, agendo come nuclei di propagazione della patologia amiloide (Venegas, Kumar et al. 2017). Si configura pertanto un circuito di amplificazione nel quale gli aggregati proteici attivano la risposta immunitaria e, a sua volta, l'infiammazione favorisce l'ulteriore accumulo e diffusione delle proteine patologiche. Accanto alla microglia, gli astrociti svolgono un ruolo essenziale nel mantenimento dell'omeostasi cerebrale, nella regolazione della trasmissione sinaptica, nel metabolismo energetico, nel controllo della barriera ematoencefalica e nell'equilibrio ionico e dei neurotrasmettitori. In risposta al danno, gli astrociti modificano la propria morfologia e il proprio profilo molecolare, dando origine alla cosiddetta astrogliosi reattiva. Tale risposta può inizialmente limitare l'estensione del danno, ma, se persistente, può contribuire alla disfunzione sinaptica e al mantenimento di un ambiente proinfiammatorio. La proteina fibrillare acida della glia, o GFAP, è una componente dei filamenti intermedi degli astrociti e aumenta in presenza di reattività astrocitaria. Studi condotti mediante biomarcatori plasmatici e imaging molecolare hanno evidenziato che i livelli di GFAP sono associati precocemente alla deposizione cerebrale di β-amiloide, anche in individui cognitivamente integri, e possono predire la successiva progressione della patologia e del deterioramento cognitivo (Pereira, Janelidze et al. 2021). La reattività astrocitaria sembra inoltre modulare il rapporto tra β-amiloide e patologia tau. In popolazioni con malattia di Alzheimer preclinica, l'associazione tra carico amiloide e aumento della tau fosforilata è risultata più evidente nei soggetti con segni di attivazione astrocitaria, suggerendo che gli astrociti possano rappresentare un elemento intermedio nella transizione dalla deposizione amiloide alla taupatia (Bellaver, Povala et al. 2023). Anche nell'uomo è stata osservata una relazione tra attivazione microgliale e distribuzione della tau. Studi basati sulla combinazione di PET per la microglia, PET amiloide, tau-PET e biomarcatori liquorali hanno mostrato che l'attivazione microgliale e l'accumulo di tau possono propagarsi congiuntamente attraverso le regioni corrispondenti agli stadi di Braak. In particolare, la configurazione iniziale

dell'attivazione microgliale sembra contribuire a determinare le successive vie di diffusione della tau patologica (Pascoal, Benedet et al. 2021). La relazione tra neuroinfiammazione e neurodegenerazione è quindi bidirezionale e dipendente dallo stadio della malattia. Una risposta gliale controllata può favorire la rimozione delle proteine alterate e il ripristino dell'omeostasi, mentre una risposta cronica o disregolata può determinare perdita sinaptica, danno neuronale e ulteriore diffusione della patologia. Nel soggetto anziano, tale equilibrio può essere ulteriormente alterato dall'immunosenescenza, dall'infiammazione sistemica cronica, dalle patologie vascolari e metaboliche e dalla riduzione della riserva biologica. Neurodegenerazione e neuroinfiammazione devono pertanto essere considerate componenti interdipendenti di un processo complesso, la cui intensità e combinazione contribuiscono all'eterogeneità clinica e alla diversa velocità di progressione delle demenze.

1.2 Demenza nella popolazione geriatrica

La demenza assume particolare rilevanza nella popolazione geriatrica, poiché la sua frequenza aumenta progressivamente con l'età e si associa spesso a multimorbidità, fragilità e riduzione della riserva funzionale. Nel soggetto anziano, il deterioramento cognitivo raramente rappresenta un problema isolato, ma interagisce con patologie cardiovascolari, metaboliche e neurologiche, deficit sensoriali, malnutrizione e polifarmacoterapia. Anche fragilità e sarcopenia sono frequentemente riscontrate nelle persone con demenza e possono contribuire alla riduzione della mobilità, alla perdita dell'autonomia e alla maggiore vulnerabilità nei confronti degli eventi acuti (Waite, Maitland et al. 2021). Questi elementi rendono la presentazione clinica particolarmente eterogenea e possono influenzare sia la velocità del declino funzionale sia la capacità di recupero dopo una malattia acuta. Nei pazienti anziani ospedalizzati, la presenza di compromissione cognitiva è infatti associata a un rischio maggiore di peggioramento funzionale durante e dopo il ricovero (Hartley, Gibbins et al. 2017). La demenza rappresenta inoltre uno dei principali fattori predisponenti al delirium, la cui sovrapposizione si associa a esiti clinici sfavorevoli, tra cui maggiore dipendenza, prolungamento della degenza, istituzionalizzazione e mortalità (Han, Rodrigues

et al. 2022). Nei ricoveri ospedalieri non programmati, sia la demenza già diagnosticata sia la compromissione cognitiva non precedentemente riconosciuta sono state associate a degenze più lunghe e a una maggiore mortalità intraospedaliera rispetto all'assenza di deficit cognitivi (Fogg, Meredith et al. 2017). La demenza determina quindi un aumento del bisogno assistenziale e una maggiore vulnerabilità alle complicanze cliniche, alle ospedalizzazioni e alla perdita permanente dell'autonomia. Il suo impatto non può essere descritto attraverso la sola valutazione cognitiva, ma richiede un approccio multidimensionale che consideri congiuntamente stato funzionale, fragilità, comorbidità, nutrizione, terapia farmacologica e condizioni sociali. Tale impostazione è particolarmente importante nel paziente geriatrico, nel quale l'esito clinico dipende dall'interazione tra la patologia neurodegenerativa, la malattia acuta e la riserva biologica individuale.

1.2.1 Epidemiologia e relazione con l'invecchiamento

L'età rappresenta il principale fattore di rischio non modificabile per la demenza. La prevalenza è relativamente bassa nelle fasce più giovani della popolazione anziana, ma aumenta marcatamente dopo i 65 anni e raggiunge i valori più elevati nei soggetti ultraottantenni e ultranovantenni. Tale relazione riflette l'accumulo nel tempo di alterazioni neurodegenerative, cerebrovascolari e sistemiche, oltre alla progressiva riduzione della capacità dell'organismo di compensare il danno cerebrale. La demenza non costituisce tuttavia una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento, ma l'espressione clinica di processi patologici la cui probabilità aumenta con l'avanzare dell'età (Prince, Bryce et al. 2013). Secondo le stime del Global Burden of Disease Study, nel 2019 circa 57,4 milioni di persone vivevano con una forma di demenza a livello mondiale. A causa dell'invecchiamento e dell'incremento numerico della popolazione, il numero complessivo dei casi potrebbe raggiungere circa 152,8 milioni entro il 2050, con un aumento particolarmente rilevante nei Paesi a basso e medio reddito (Collaborators 2022). L'età influenza non solo la frequenza della demenza, ma anche la sua espressione neuropatologica e clinica. Nei soggetti molto anziani è infatti comune la coesistenza di patologia di Alzheimer, lesioni cerebrovascolari e altre proteinopatie. La presenza di multimorbidità e fragilità può inoltre ridurre la soglia oltre

la quale il danno cerebrale diviene clinicamente manifesto, contribuendo alla variabilità del decorso tra individui con un carico neuropatologico apparentemente simile.

1.2.2 Impatto clinico, funzionale e prognostico

La compromissione cognitiva determina conseguenze che si estendono progressivamente alla capacità di svolgere le attività quotidiane. Nelle fasi iniziali vengono generalmente compromesse le attività strumentali, quali la gestione delle terapie, delle finanze, degli spostamenti e della preparazione dei pasti; con la progressione della malattia possono essere coinvolte anche le attività di base (ADL), come vestirsi, lavarsi, alimentarsi e mantenere la continenza. La perdita dell'autonomia rappresenta uno degli elementi clinici distintivi della demenza e contribuisce all'aumento del carico assistenziale e del rischio di istituzionalizzazione (Cipriani, Danti et al. 2020). Nel paziente geriatrico, il declino funzionale è spesso aggravato dalla presenza di fragilità, malnutrizione, sarcopenia, deficit sensoriali e patologie acute. Il ricovero ospedaliero costituisce un momento di particolare vulnerabilità, poiché immobilizzazione, variazioni terapeutiche e cambiamento dell'ambiente possono favorire delirium e perdita ulteriore dell'autonomia. La sovrapposizione di delirium e demenza è stata associata a una maggiore durata della degenza, a un più marcato declino funzionale e a esiti clinici meno favorevoli (Fick, Steis et al. 2013). La mancata ripresa della funzione precedente al ricovero assume inoltre un significato prognostico. Negli anziani ospedalizzati per una patologia acuta, le traiettorie caratterizzate da declino funzionale persistente sono associate a una maggiore mortalità nei mesi successivi, mentre la presenza di demenza riduce la probabilità di recuperare il livello funzionale precedente (Gallego-Gonzalez, Mayordomo-Cava et al. 2022). La demenza si associa infine a una riduzione della sopravvivenza, sebbene la prognosi presenti un'ampia variabilità individuale. Età al momento della diagnosi, sesso, eziologia della demenza, gravità della compromissione cognitiva, stato funzionale e comorbidità influenzano il decorso clinico. Una recente revisione sistematica ha mostrato che la sopravvivenza dopo la diagnosi diminuisce significativamente con l'aumentare dell'età e che una quota rilevante

dei pazienti necessita di ricovero in struttura residenziale negli anni successivi (Bruck, Mooldijk et al. 2025).

1.3 Neurodegenerazione e neuroinfiammazione nella demenza

La progressione delle demenze è sostenuta dall'interazione tra neurodegenerazione e neuroinfiammazione. La perdita dell'integrità neuronale e sinaptica determina infatti il rilascio di segnali di danno capaci di attivare microglia e astrociti; parallelamente, una risposta gliale persistente o disregolata può favorire la disfunzione sinaptica e aggravare il danno neuroassonale. Sebbene tali processi siano particolarmente studiati nella malattia di Alzheimer, essi sono coinvolti, con caratteristiche differenti, anche nelle altre patologie neurodegenerative associate a demenza. La loro intensità può inoltre essere condizionata dall'età, dalle comorbidità e dalla fragilità biologica del paziente (Heneka, Carson et al. 2015, Leng and Edison 2021).

1.3.1 Neurodegenerazione e danno neuroassonale

La neurodegenerazione consiste nella progressiva compromissione strutturale e funzionale dei neuroni e delle loro connessioni. Nelle demenze tale processo comprende disfunzione sinaptica, alterazione del trasporto assonale, perdita di assoni e neuroni e conseguente atrofia delle regioni cerebrali coinvolte. La distribuzione del danno varia in relazione all'eziologia: nella malattia di Alzheimer sono precocemente interessate le strutture temporali mediali, mentre nelle demenze frontotemporali e a corpi di Lewy prevalgono inizialmente altri circuiti cerebrali. Il danno assonale determina il rilascio nei liquidi biologici di componenti del citoscheletro neuronale, tra cui i neurofilamenti. La catena leggera dei neurofilamenti, o NfL, è particolarmente abbondante negli assoni mielinizzati di grande calibro e le sue concentrazioni aumentano nel liquido cerebrospinale e nel sangue in presenza di danno neuroassonale. NfL rappresenta pertanto un indicatore sensibile dell'intensità del danno, ma

non è specifica di una singola patologia, poiché può aumentare nelle demenze neurodegenerative, nelle malattie cerebrovascolari, nella sclerosi multipla e in altre condizioni neurologiche (Khalil, Teunissen et al. 2018). L'interpretazione dei livelli circolanti deve inoltre considerare l'età e le condizioni sistemiche dell'individuo. Anche nell'invecchiamento privo di una diagnosi neurologica nota, concentrazioni più elevate di NfL sono state associate ad alterazioni della sostanza bianca, riduzione del volume cerebrale e minore integrità assonale, indicando che il biomarcatore può riflettere un danno neurologico cumulativo e subclinico (Khalil, Pirpamer et al. 2020).

1.3.2 Neuroinfiammazione e risposta gliale

La neuroinfiammazione è una risposta del sistema nervoso centrale al danno tissutale, all'accumulo di proteine patologiche e ad altri stimoli potenzialmente nocivi. È mediata principalmente dalla microglia, componente immunitaria residente dell'encefalo, e dagli astrociti. Nelle fasi iniziali, l'attivazione microgliale può favorire la rimozione di aggregati proteici e residui cellulari; la persistenza dello stimolo può tuttavia promuovere una risposta cronica associata alla produzione di citochine, chemochine, specie reattive dell'ossigeno e componenti del complemento, contribuendo alla perdita sinaptica e alla progressione del danno neuronale (Heneka, Carson et al. 2015, Leng and Edison 2021). Gli astrociti svolgono funzioni essenziali nel supporto metabolico dei neuroni, nella regolazione della trasmissione sinaptica e nel mantenimento della barriera ematoencefalica. In risposta al danno modificano il proprio profilo molecolare e funzionale, sviluppando una condizione di reattività astrocitaria. Tale risposta non può essere classificata semplicemente come protettiva o neurotossica, poiché i suoi effetti dipendono dal tipo di stimolo, dalla fase della malattia e dal contesto biologico (Escartin, Galea et al. 2021). Nella malattia di Alzheimer, l'attivazione microgliale e astrocitaria è strettamente associata alle patologie β-amiloide e tau. Evidenze cliniche suggeriscono, in particolare, che la reattività astrocitaria possa modulare la relazione tra deposizione amiloide e successivo sviluppo della patologia tau, indicando che la

componente gliale partecipa attivamente alla progressione biologica della malattia (Bellaver, Povala et al. 2023).

1.3.3 Interazione tra neurodegenerazione, neuroinfiammazione e fragilità

Neurodegenerazione e neuroinfiammazione sono legate da una relazione bidirezionale. Le proteine patologiche e i prodotti del danno neuronale attivano le cellule gliali; una risposta infiammatoria persistente può, a sua volta, alterare l'omeostasi sinaptica, compromettere la barriera ematoencefalica e favorire ulteriore neurodegenerazione. Questo meccanismo può instaurare un circuito di amplificazione capace di contribuire alla progressione del deterioramento cognitivo (Leng and Edison 2021). Nel paziente anziano, tali processi si inseriscono nel contesto dell'inflammaging, una condizione di infiammazione sistemica cronica di basso grado associata all'invecchiamento. Concentrazioni elevate di mediatori quali proteina C-reattiva, interleuchina-6 e TNF-α sono state associate alla fragilità, sebbene la natura prevalentemente osservazionale degli studi non consenta di stabilire una relazione causale univoca (Soysal, Stubbs et al. 2016, Xu, Wang et al. 2022). Fragilità e compromissione cognitiva possono quindi condividere meccanismi biologici, tra cui infiammazione cronica, stress ossidativo, disfunzione vascolare e riduzione della riserva fisiologica. La loro coesistenza, indicata frequentemente come fragilità cognitiva, identifica una condizione di particolare vulnerabilità agli eventi acuti, al declino funzionale e agli esiti clinici avversi. Nel paziente geriatrico, l'interpretazione dei biomarcatori di neurodegenerazione e neuroinfiammazione deve pertanto considerare non soltanto la patologia cerebrale, ma anche lo stato funzionale, le comorbidità e il grado complessivo di fragilità (Facal, Maseda et al. 2019).

1.4 Biomarcatori di neurodegenerazione e neuroinfiammazione nella demenza

I biomarcatori consentono di rilevare e quantificare in vivo specifici processi biologici coinvolti nello sviluppo delle demenze, integrando le informazioni ottenute dall'anamnesi, dall'esame clinico e dalla valutazione neuropsicologica. Nella malattia di Alzheimer, il loro impiego ha favorito il passaggio da una diagnosi basata prevalentemente sul fenotipo clinico a una definizione biologica fondata sulla dimostrazione della patologia amiloide e tau e sulla valutazione del danno neuronale. Il modello AT(N) distingue infatti i marcatori di deposizione della β-amiloide, indicati con "A", quelli di patologia tau, indicati con "T", e quelli di neurodegenerazione o danno neuronale, indicati con "N" (Jack, Bennett et al. 2018). I criteri più recenti hanno ulteriormente ampliato questo modello, includendo biomarcatori di infiammazione, disfunzione vascolare e altre proteinopatie e distinguendo tra marcatori utilizzabili per la diagnosi biologica e marcatori maggiormente informativi sulla stadiazione e sulla prognosi (Jack, Andrews et al. 2024). I biomarcatori possono essere misurati nel liquido cerebrospinale o nel sangue oppure rilevati attraverso tecniche di imaging molecolare e strutturale. Le diverse modalità non sono perfettamente sovrapponibili: alcune riflettono direttamente l'accumulo delle proteine patologiche, mentre altre documentano il danno neuronale, la disfunzione sinaptica o l'attivazione gliale. La loro interpretazione richiede pertanto un approccio integrato, soprattutto nel soggetto anziano, nel quale copatologie neurologiche e condizioni sistemiche possono influenzare i risultati.

1.4.1 Biomarcatori liquorali

Il liquido cerebrospinale è in diretto contatto con il sistema nervoso centrale e rappresenta una matrice particolarmente informativa per lo studio dei processi patologici cerebrali. I biomarcatori liquorali maggiormente consolidati nella malattia di Alzheimer sono Aβ42, Aβ40, tau totale e tau fosforilata. Il profilo tipico è caratterizzato dalla riduzione di Aβ42, dall'aumento della tau fosforilata e, generalmente, dall'incremento della tau totale (Olsson, Lautner et al. 2016, Blennow 2017). La riduzione liquorale di Aβ42 riflette prevalentemente la sua deposizione nel parenchima cerebrale sotto forma di placche amiloidi, con conseguente

diminuzione della quota solubile presente nel liquor. Aβ40, pur essendo la forma più abbondante, è meno direttamente associata alla deposizione patologica e viene utilizzata soprattutto per calcolare il rapporto Aβ42/Aβ40. Tale rapporto permette di correggere almeno in parte le differenze individuali nella produzione complessiva di β-amiloide e presenta una maggiore concordanza con la positività alla PET amiloide rispetto alla determinazione isolata di Aβ42 (Amft, Ortner et al. 2022). La tau totale rappresenta un indicatore di danno neuronale, ma non è specifica della malattia di Alzheimer, poiché può aumentare anche in altre condizioni associate a intensa lesione cerebrale. La tau fosforilata, in particolare nelle forme p-tau181 e p-tau217, è invece maggiormente correlata ai processi biologici che caratterizzano la malattia di Alzheimer. L'interpretazione congiunta di β-amiloide e tau consente quindi di distinguere la presenza di patologia amiloide da quella di una risposta tau associata alla malattia e di aumentare l'accuratezza rispetto all'impiego dei singoli biomarcatori. Oltre ai marcatori principali, nel liquor possono essere misurate proteine indicative di ulteriori componenti fisiopatologiche. La NfL riflette il danno neuroassonale, mentre neurogranina e altre proteine sinaptiche possono fornire informazioni sulla disfunzione sinaptica. GFAP, YKL-40 e sTREM2 sono invece studiati come indicatori dell'attivazione astrocitaria o microgliale. Tuttavia, questi biomarcatori aggiuntivi presentano generalmente una minore specificità diagnostica e il loro ruolo clinico non è ancora consolidato quanto quello di Aβ42/Aβ40 e p-tau (Olsson, Lautner et al. 2016, Zhang, Tian et al. 2023). L'esame liquorale consente di valutare simultaneamente più processi biologici e mantiene un ruolo importante nei casi clinicamente complessi o con presentazione atipica. I principali limiti sono rappresentati dalla necessità di eseguire una puntura lombare, dalla disponibilità non uniforme della procedura e dalla presenza di variabilità preanalitica e analitica. La standardizzazione dei metodi di raccolta, conservazione e misurazione ha comunque migliorato la riproducibilità dei risultati e favorito l'introduzione di piattaforme automatizzate.

1.4.2 Biomarcatori ematici

Lo sviluppo di metodiche ultrasensibili ha reso possibile la misurazione nel sangue di proteine di origine cerebrale presenti a concentrazioni molto inferiori rispetto al liquor. Tra i biomarcatori ematici maggiormente studiati rientrano il rapporto Aβ42/Aβ40, le diverse forme di tau fosforilata, la NfL e la GFAP. Accanto a questi, vengono valutati mediatori infiammatori quali citochine, chemochine, YKL-40 e forme solubili di recettori espressi dalle cellule immunitarie, sebbene la loro applicazione clinica sia meno avanzata (Teunissen, Verberk et al. 2022). Il rapporto plasmatico Aβ42/Aβ40 può riflettere la deposizione cerebrale di amiloide, ma le differenze tra soggetti positivi e negativi sono relativamente contenute. La sua misurazione richiede pertanto metodiche caratterizzate da elevata precisione, quali immunodosaggi ultrasensibili o tecniche basate sulla spettrometria di massa. Inoltre, una parte rilevante della β-amiloide circolante deriva da tessuti periferici, circostanza che può ridurre la specificità del segnale rispetto alla determinazione liquorale. Le forme plasmatiche di tau fosforilata rappresentano attualmente i biomarcatori ematici più promettenti per l'identificazione della patologia Alzheimer. Sono state studiate soprattutto p-tau181, p-tau217 e p-tau231, che presentano tempi di variazione e caratteristiche diagnostiche parzialmente differenti. Tra queste, p-tau217 ha mostrato le prestazioni più elevate nell'identificare la positività amiloide e tau e nel distinguere la malattia di Alzheimer da altre patologie neurodegenerative. In coorti selezionate, la sua accuratezza è risultata comparabile a quella di alcuni marcatori liquorali e di imaging (Palmqvist, Janelidze et al. 2020, Ashton, Brum et al. 2024). La disponibilità di un dosaggio completamente automatizzato per la p-tau217 rappresenta un passaggio rilevante verso l'impiego nella pratica clinica. Un recente studio condotto in contesti di assistenza primaria e secondaria ha mostrato che la p-tau217 plasmatica, interpretata mediante valori soglia predefiniti, consente di identificare con elevata accuratezza la patologia di Alzheimer. Gli autori hanno tuttavia evidenziato la necessità di una zona intermedia, nella quale il risultato ematico debba essere confermato mediante biomarcatori liquorali o PET, soprattutto nelle popolazioni cliniche più eterogenee (Palmqvist, Warmenhoven et al. 2025). La NfL è una proteina strutturale degli assoni, rilasciata nel liquor e nel sangue in seguito a danno neuroassonale. Le sue

concentrazioni aumentano in numerose patologie neurologiche e con il normale invecchiamento, risultando associate ad alterazioni della sostanza bianca e a riduzione del volume cerebrale. La NfL costituisce quindi un biomarcatore sensibile dell'intensità del danno, ma non consente da sola di identificarne l'eziologia (Khalil, Pirpamer et al. 2020).

La GFAP è una proteina dei filamenti intermedi degli astrociti e rappresenta un indicatore di reattività astrocitaria. I suoi livelli plasmatici aumentano precocemente in associazione alla patologia amiloide e possono fornire informazioni sul rischio di progressione clinica nei soggetti con deterioramento cognitivo lieve (Cicognola, Janelidze et al. 2021, Pereira, Janelidze et al. 2021). GFAP non è tuttavia specifica della malattia di Alzheimer e può aumentare in altre condizioni neurologiche caratterizzate da danno o attivazione astrocitaria. Citochine e chemochine circolanti possono fornire informazioni sulla componente infiammatoria, ma la loro interpretazione è particolarmente complessa. Molecole quali IL-6, TNF-α, CCL2 e altre chemochine possono essere prodotte sia a livello centrale sia periferico e risentono di infezioni, patologie autoimmuni, malattie metaboliche e condizioni acute. Le evidenze disponibili mostrano associazioni tra alcune chemochine e malattia di Alzheimer, ma anche un'elevata eterogeneità tra studi, che ne limita attualmente l'impiego diagnostico individuale (Zhou, Sun et al. 2023).

1.4.3 Biomarcatori di imaging

I biomarcatori di imaging permettono di visualizzare direttamente o indirettamente le alterazioni cerebrali associate alle demenze. La risonanza magnetica strutturale identifica pattern di atrofia, lesioni vascolari, infarti, microemorragie e alterazioni della sostanza bianca. Nella malattia di Alzheimer è frequente l'atrofia delle strutture temporali mediali, in particolare dell'ippocampo, ma tale reperto non è esclusivo della patologia e deve essere interpretato nel contesto clinico. La risonanza riveste inoltre un ruolo fondamentale nella diagnosi differenziale e nella rilevazione delle copatologie cerebrovascolari. La FDG-PET

misura il metabolismo cerebrale del glucosio e consente di rilevare pattern di ipometabolismo associati alla disfunzione neuronale e sinaptica. Nella malattia di Alzheimer il coinvolgimento interessa tipicamente le regioni temporoparietali, il precuneo e il cingolo posteriore, mentre altre demenze possono mostrare distribuzioni differenti. Come la risonanza, la FDG-PET documenta prevalentemente le conseguenze funzionali della malattia e non la presenza diretta delle proteine patologiche.

La PET amiloide utilizza radiotraccianti capaci di legarsi agli aggregati fibrillari di β-amiloide. Un esame negativo rende improbabile la presenza di un carico significativo di placche amiloidi, mentre un risultato positivo documenta la patologia amiloide ma non dimostra necessariamente che essa rappresenti l'unica causa dei sintomi cognitivi. La positività può infatti essere osservata anche in individui anziani cognitivamente integri o in pazienti con copatologie neurodegenerative (Chapleau, Iaccarino et al. 2022). La tau-PET consente invece di visualizzare la distribuzione cerebrale degli aggregati di tau. Nella malattia di Alzheimer il segnale presenta generalmente una maggiore relazione con la sede della neurodegenerazione e con la gravità del deficit cognitivo rispetto al carico amiloide. Restano tuttavia alcune limitazioni, tra cui il costo, la disponibilità limitata, il legame aspecifico di alcuni traccianti e la minore accuratezza nella rilevazione delle taupatie non-Alzheimer. Le raccomandazioni più recenti indicano che amyloid-PET e tau-PET devono essere richieste quando il risultato è in grado di ridurre concretamente l'incertezza diagnostica e modificare la gestione clinica del paziente (Rabinovici, Knopman et al. 2025). Sono inoltre disponibili traccianti sperimentali rivolti alla neuroinfiammazione, tra cui quelli diretti contro la translocator protein espressa dalle cellule gliali attivate. Queste metodiche hanno contribuito alla comprensione del ruolo temporale della risposta gliale nella malattia di Alzheimer, ma rimangono prevalentemente strumenti di ricerca a causa della variabilità individuale, della limitata specificità cellulare e delle difficoltà di quantificazione (Calsolaro and Edison 2016).

1.4.4 Vantaggi e limiti dei biomarcatori ematici

Il principale vantaggio dei biomarcatori ematici è rappresentato dalla ridotta invasività. Il prelievo di sangue è più semplice da eseguire rispetto alla puntura lombare, è generalmente più accettato dal paziente e può essere ripetuto nel tempo. Queste caratteristiche rendono i biomarcatori ematici potenzialmente applicabili alla selezione iniziale dei pazienti, alla stratificazione del rischio, al monitoraggio della progressione e alla valutazione della risposta terapeutica. Essi potrebbero inoltre ridurre il numero di esami liquorali e PET necessari, concentrando le procedure più complesse sui soggetti con risultati dubbi o intermedi (Hansson, Blennow et al. 2023). La possibilità di utilizzare piattaforme automatizzate favorisce una maggiore diffusione anche al di fuori dei centri altamente specializzati. Tuttavia, non tutti i test disponibili presentano prestazioni equivalenti e i risultati ottenuti con differenti anticorpi, piattaforme, matrici o procedure analitiche non sono necessariamente intercambiabili. È quindi necessario definire materiali di riferimento, valori soglia specifici e programmi di controllo della qualità prima di un impiego generalizzato (Teunissen, Verberk et al. 2022). Un ulteriore limite è rappresentato dalla minore concentrazione delle proteine di origine cerebrale nel sangue e dall'influenza esercitata dai tessuti periferici. Età, funzione renale, indice di massa corporea, patologie cardiovascolari e altre comorbidità possono modificare i livelli circolanti indipendentemente dalla patologia cerebrale. La riduzione della funzione renale, in particolare, può associarsi a concentrazioni più elevate di NfL, GFAP e alcune forme di p-tau, riducendone la specificità nel paziente anziano multimorbido (Axelsson, Zetterberg et al. 2025). I biomarcatori ematici devono pertanto essere interpretati insieme alla storia clinica, alla valutazione cognitiva e funzionale e agli altri esami disponibili. Un risultato positivo non dovrebbe essere automaticamente equiparato alla diagnosi clinica di demenza, poiché la patologia biologica può essere presente anche prima della comparsa dei sintomi e può coesistere con altre cause di deterioramento cognitivo. Analogamente, un risultato negativo non esclude tutte le possibili forme di demenza, soprattutto quando il test è specificamente rivolto alla patologia di Alzheimer. Nel complesso, i biomarcatori ematici rappresentano uno degli sviluppi più rilevanti nella diagnostica delle demenze, ma la loro applicazione richiede metodiche validate, valori soglia

appropriati e un'attenta considerazione del contesto clinico. Nel paziente geriatrico ospedalizzato, caratterizzato da fragilità, multimorbidità e frequenti alterazioni renali o infiammatorie, tali precauzioni assumono un'importanza ancora maggiore.

1.5 Biomarcatori ematici e outcome clinici nella demenza

L'interesse verso i biomarcatori ematici nella demenza non riguarda soltanto la possibilità di riconoscere la presenza di una specifica patologia neurodegenerativa. La loro misurazione potrebbe infatti fornire informazioni sulla gravità del danno cerebrale, sulla velocità di progressione della malattia e sul rischio di sviluppare esiti clinici sfavorevoli. Biomarcatori differenti riflettono processi biologici complementari: la tau fosforilata è maggiormente associata alla patologia di Alzheimer, il rapporto Aβ42/Aβ40 alla deposizione amiloide, la GFAP alla reattività astrocitaria e la NfL al danno neuroassonale. La valutazione combinata di tali marcatori potrebbe pertanto migliorare la caratterizzazione biologica e prognostica del paziente rispetto all'impiego di una singola determinazione. Il valore clinico di un biomarcatore dipende tuttavia dalla sua capacità di aggiungere informazioni rispetto ai dati già disponibili, quali età, stato cognitivo, autonomia funzionale, comorbidità e neuroimaging. Inoltre, un'associazione statistica con un determinato outcome non implica necessariamente che il biomarcatore costituisca una causa diretta dell'evento. Questi aspetti assumono particolare rilevanza nella popolazione geriatrica, nella quale molteplici condizioni neurologiche e sistemiche possono concorrere alla compromissione cognitiva e influenzare le concentrazioni circolanti.

1.5.1 Ruolo diagnostico e associazione con il declino cognitivo

I biomarcatori ematici possono contribuire alla diagnosi biologica della malattia di Alzheimer identificando, mediante un semplice prelievo, alterazioni correlate alla deposizione di β-amiloide e alla patologia tau. Tra i marcatori attualmente più promettenti,

la p-tau217 plasmatica ha mostrato un'elevata capacità di distinguere la malattia di Alzheimer dalle altre patologie neurodegenerative e di identificare la positività alla PET amiloide e tau, con prestazioni in alcuni contesti comparabili a quelle dei biomarcatori liquorali (Palmqvist, Janelidze et al. 2020). L'introduzione di piattaforme analitiche completamente automatizzate ha ulteriormente aumentato la potenziale applicabilità clinica della p-tau217, sebbene nei casi con valori intermedi possa essere ancora necessario ricorrere a esami liquorali o di imaging per confermare il risultato (Palmqvist, Warmenhoven et al. 2025). Il valore diagnostico varia in relazione al processo biologico rappresentato. Il rapporto plasmatico Aβ42/Aβ40 può indicare la presenza di deposizione amiloide cerebrale, ma presenta variazioni relativamente contenute e richiede metodiche analitiche molto precise. La p-tau, invece, risulta maggiormente specifica per la risposta tau associata alla malattia di Alzheimer. NfL e GFAP sono marcatori sensibili rispettivamente di danno neuroassonale e reattività astrocitaria, ma possono aumentare anche in altre malattie neurologiche o sistemiche. Questi ultimi biomarcatori sono pertanto meno adatti a formulare autonomamente una diagnosi eziologica, mentre possono fornire informazioni complementari sulla presenza e sull'intensità del danno cerebrale. Oltre all'identificazione della patologia, alcuni biomarcatori ematici presentano un potenziale valore prognostico sul piano cognitivo. In soggetti cognitivamente integri ma positivi alla β-amiloide, la p-tau217 plasmatica è risultata il biomarcatore maggiormente associato al successivo declino delle prestazioni cognitive e alla progressione verso la demenza di Alzheimer. Tale associazione è stata osservata mediante valutazioni longitudinali protratte per diversi anni e si è mantenuta dopo l'aggiustamento per età, sesso, scolarità, genotipo APOE e livello cognitivo iniziale (Mattsson-Carlgren, Salvado et al. 2023). Anche l'incremento longitudinale della p-tau217 è stato associato al peggioramento cognitivo e alla progressione dell'atrofia cerebrale, suggerendo che il biomarcatore possa riflettere l'evoluzione biologica della malattia e non soltanto la presenza di una patologia già stabilita. NfL fornisce invece informazioni meno specifiche sull'eziologia, ma livelli plasmatici più elevati sono stati associati a un declino cognitivo più rapido anche in anziani senza demenza al momento dell'arruolamento (He, Morley et al. 2021). La GFAP plasmatica può aumentare precocemente in relazione alla deposizione amiloide e alla risposta astrocitaria. In pazienti con deterioramento cognitivo

lieve, concentrazioni più elevate sono state associate a una maggiore probabilità di progressione verso la demenza di Alzheimer, indicando un possibile ruolo nella stratificazione prognostica delle fasi prodromiche (Cicognola, Janelidze et al. 2021). Nel complesso, la combinazione di marcatori specifici della patologia, come p-tau217, e marcatori di danno o risposta gliale, come NfL e GFAP, potrebbe descrivere con maggiore completezza il rischio individuale di declino cognitivo.

1.5.2 Associazione con declino funzionale e fragilità

La progressione della demenza comporta generalmente una compromissione crescente dell'autonomia, inizialmente nelle attività strumentali della vita quotidiana e successivamente nelle funzioni di base. Il declino funzionale non dipende tuttavia soltanto dalla gravità del deficit cognitivo, ma anche dalla presenza di fragilità, sarcopenia, comorbidità, alterazioni motorie e riduzione della riserva fisiologica. I biomarcatori ematici possono quindi essere associati alla perdita funzionale attraverso meccanismi sia neurologici sia sistemici. Nei soggetti anziani cognitivamente integri, valori più elevati di p-tau217 e maggiore carico amiloide sono stati associati non soltanto al peggioramento dei test cognitivi, ma anche alla progressiva comparsa di limitazioni funzionali valutate mediante scale delle attività quotidiane e Clinical Dementia Rating. In una popolazione seguita longitudinalmente per circa cinque anni, la p-tau217 plasmatica è risultata il più forte predittore ematico del declino cognitivo e della progressione verso la compromissione funzionale, anche rispetto alla PET amiloide al basale (Sperling, Donohue et al. 2024). Anche i biomarcatori di danno neuroassonale possono essere correlati alla funzione fisica. In anziani non dementi, la combinazione di un ridotto rapporto plasmatico Aβ42/Aβ40 e di livelli elevati di NfL è stata associata nel tempo a un maggiore declino cognitivo e a un peggioramento della velocità del cammino. Tali risultati suggeriscono che i processi neurodegenerativi possano influenzare sia le funzioni cognitive sia i circuiti motori e posturali necessari per il mantenimento dell'autonomia (He, de Souto Barreto et al. 2020). Il rapporto tra biomarcatori e fragilità rimane tuttavia meno definito. Alcuni studi hanno osservato un'associazione tra livelli sierici

elevati di NfL e maggiore grado di fragilità, ipotizzando che il danno neuroassonale possa costituire una componente della vulnerabilità biologica dell'anziano. In tali analisi, una parte dell'associazione risultava mediata dalla riduzione della funzione renale, evidenziando il possibile contributo di fattori extracerebrali alle concentrazioni circolanti di NfL (Yang, Huang et al. 2024). Le evidenze non sono però uniformi. In una coorte di anziani residenti in comunità, l'associazione iniziale tra NfL, progranulina e fragilità non si manteneva dopo l'aggiustamento per i principali fattori confondenti (Lu, Giudici et al. 2022). La relazione tra biomarcatori, funzione fisica e fragilità deve quindi essere interpretata con cautela, considerando età, funzione renale, malattie cardiovascolari e neurologiche, composizione corporea e livello cognitivo. Più che rappresentare un indicatore specifico di fragilità, la NfL potrebbe riflettere una componente neuroassonale della vulnerabilità complessiva del paziente.

1.5.3 Associazione con mortalità e progressione clinica

La mortalità rappresenta un outcome complesso, determinato dall'interazione tra età, comorbidità, fragilità, stato funzionale e gravità della compromissione cognitiva. In questo contesto, i biomarcatori ematici potrebbero contribuire a identificare una condizione di danno biologico cumulativo non completamente rilevabile attraverso la sola valutazione clinica. Tra i marcatori maggiormente studiati, la NfL ha mostrato le associazioni più consistenti con la mortalità per tutte le cause. In una popolazione generale anziana priva di una patologia neurologica predefinita, livelli sierici più elevati di NfL sono stati associati a un maggiore rischio di mortalità. Nello stesso studio, la tau sierica non mostrava un analogo valore prognostico, suggerendo che la NfL possa riflettere in modo più sensibile il carico complessivo di danno neuroassonale e sistemico (Rubsamen, Maceski et al. 2021). Un'ulteriore analisi condotta in soggetti di età molto avanzata ha confermato l'aumento della NfL con l'invecchiamento e la sua associazione con una minore sopravvivenza. Gli autori hanno interpretato tale relazione come possibile espressione di una vulnerabilità biologica generale, nella quale il danno neuronale si integra con altri processi legati all'invecchiamento (Kaeser, Lehallier et al. 2021). Associazioni analoghe sono state successivamente osservate in campioni rappresentativi della popolazione adulta, rafforzando l'ipotesi di un valore

prognostico della sNfL per la mortalità per tutte le cause (Beydoun, Noren Hooten et al. 2024). Il rapporto tra NfL e mortalità non implica tuttavia una specificità per la demenza. Le concentrazioni del biomarcatore possono aumentare in presenza di malattie cerebrovascolari, neuropatie periferiche, patologie cardiovascolari, insufficienza renale e condizioni infiammatorie. Il suo potere prognostico potrebbe quindi derivare dalla capacità di integrare il danno neurologico subclinico con il carico sistemico di malattia. Questa caratteristica può rappresentare un vantaggio nella stratificazione generale del rischio, ma costituisce un limite quando si cerca di attribuire l'aumento a uno specifico processo neurodegenerativo. Per quanto riguarda la progressione clinica della demenza, la p-tau217 e la GFAP sembrano maggiormente informative sulla transizione lungo il continuum della malattia di Alzheimer, mentre la NfL riflette soprattutto l'intensità del danno neuroassonale. Elevati livelli di p-tau217 predicono il deterioramento cognitivo e funzionale, mentre la GFAP è stata associata alla conversione da deterioramento cognitivo lieve a demenza di Alzheimer (Cicognola, Janelidze et al. 2021, Mattsson-Carlgren, Salvado et al. 2023). NfL può invece contribuire a identificare i pazienti caratterizzati da maggiore neurodegenerazione e prognosi complessivamente sfavorevole. Nel paziente geriatrico ospedalizzato, il potenziale valore prognostico dei biomarcatori deve essere valutato all'interno di modelli multidimensionali comprendenti cognitività, autonomia, fragilità, comorbidità e funzione renale. In tale popolazione, l'utilizzo di un singolo biomarcatore non può sostituire la valutazione geriatrica complessiva, ma potrebbe aggiungere informazioni utili sulla vulnerabilità biologica e sul rischio di progressione clinica e mortalità.

1.6 Il paziente geriatrico ospedalizzato come modello di studio

Il paziente geriatrico ospedalizzato rappresenta una popolazione clinicamente complessa, nella quale l'età avanzata si associa frequentemente a multimorbidità, fragilità, polifarmacoterapia e compromissione cognitiva e funzionale. In questo contesto, la prognosi non dipende esclusivamente dalla patologia acuta che determina il ricovero, ma dall'interazione tra malattie croniche, riduzione della riserva fisiologica e capacità

dell'individuo di rispondere allo stress. Il setting ospedaliero costituisce quindi un modello particolarmente rilevante per studiare i determinanti biologici degli esiti avversi e per valutare se i biomarcatori ematici possano integrare le informazioni ottenute dalla valutazione clinica multidimensionale. Il progetto italiano Report-AGE è stato sviluppato proprio con l'obiettivo di identificare marcatori clinici e biologici associati agli outcome dei pazienti anziani ricoverati in reparti per acuti (Bustacchini, Abbatecola et al. 2015).

1.6.1 Caratteristiche cliniche del paziente geriatrico ospedalizzato

Il paziente geriatrico ospedalizzato non può essere definito esclusivamente sulla base dell'età cronologica. La sua complessità deriva soprattutto dalla contemporanea presenza di più patologie croniche, deficit sensoriali, riduzione della mobilità, malnutrizione, disturbi cognitivi e necessità di assumere numerosi farmaci. La multimorbidità può rendere difficile attribuire i sintomi a una singola condizione e aumenta il rischio di interazioni tra malattie, farmaci e trattamenti. In questa popolazione, pertanto, il tradizionale approccio orientato alla singola patologia deve essere integrato da una valutazione globale dello stato di salute. Un elemento centrale è rappresentato dalla fragilità, definita come una condizione di ridotta riserva fisiologica e aumentata vulnerabilità agli eventi stressanti. A parità di malattia acuta, un paziente fragile presenta una minore capacità di recupero e un rischio più elevato di complicanze, prolungamento della degenza, istituzionalizzazione e mortalità. Nei pazienti anziani ospedalizzati, la fragilità valutata mediante un indice di accumulo dei deficit è risultata associata agli esiti avversi indipendentemente dall'età e dalle principali caratteristiche cliniche (Evans, Sayers et al. 2014). La compromissione funzionale costituisce un'altra componente fondamentale. Una parte dei pazienti presenta già prima del ricovero una riduzione dell'autonomia nelle attività di base o strumentali della vita quotidiana; altri sviluppano un'ulteriore perdita funzionale durante la degenza. La cosiddetta disabilità associata all'ospedalizzazione indica la perdita dell'indipendenza nelle attività quotidiane verificatasi in relazione a una malattia acuta e al successivo ricovero. Una metanalisi ha mostrato che questo fenomeno interessa una quota rilevante degli anziani ricoverati e

rappresenta un problema persistente nonostante la riduzione della durata media delle degenze (Loyd, Markland et al. 2020). La compromissione cognitiva può essere già presente al momento dell'ingresso o manifestarsi durante il ricovero sotto forma di delirium. Quest'ultimo è favorito da infezioni, squilibri metabolici, dolore, immobilizzazione, disturbi del sonno e modificazioni della terapia farmacologica. Il delirium non rappresenta soltanto un indicatore di vulnerabilità, ma può associarsi a danno neuronale acuto, aumento della NfL e successivo peggioramento cognitivo (Krogseth, Davis et al. 2023). La distinzione tra demenza preesistente, compromissione cognitiva e delirium è quindi essenziale per interpretare correttamente sia il quadro clinico sia i biomarcatori ematici. Per descrivere adeguatamente tale complessità viene utilizzata la valutazione geriatrica multidimensionale, che integra informazioni mediche, cognitive, funzionali, nutrizionali, farmacologiche e sociali. Parametri quali dipendenza funzionale, malnutrizione e comorbidità possono fornire informazioni prognostiche che non emergono dalla sola diagnosi di ammissione (Avelino-Silva, Farfel et al. 2014). Nella coorte ospedalizzata dello studio allegato, la valutazione comprendeva stato cognitivo, fragilità, comorbidità, polifarmacoterapia e autonomia funzionale, confermando la natura multidimensionale della popolazione analizzata.

1.6.2 Rilevanza del setting ospedaliero

Il ricovero per una patologia acuta può essere considerato una prova da stress biologica e funzionale. Un evento relativamente circoscritto può determinare conseguenze limitate in un anziano robusto, mentre nello stesso contesto un paziente fragile può sviluppare delirium, immobilizzazione, perdita dell'autonomia e scompenso di patologie croniche. Il setting ospedaliero consente quindi di osservare come la vulnerabilità preesistente interagisca con lo stress acuto e contribuisca a determinare l'evoluzione clinica. La valutazione al momento del ricovero permette inoltre di raccogliere in modo sistematico dati clinici e campioni biologici in una fase ben definita. Queste informazioni possono essere associate agli outcome intraospedalieri e, attraverso un follow-up longitudinale, a mortalità, riospedalizzazione, istituzionalizzazione e declino funzionale. La valutazione geriatrica multidimensionale

eseguita in ospedale ha mostrato di migliorare la probabilità che il paziente sia vivo e residente al proprio domicilio dopo la dimissione rispetto all'assistenza ospedaliera convenzionale, sostenendo l'importanza di un approccio specialistico e integrato (Ellis, Whitehead et al. 2011). Questo setting presenta anche un interesse specifico per lo studio dei biomarcatori ematici. Il paziente ricoverato presenta spesso un carico maggiore di malattie neurologiche, cardiovascolari, metaboliche e infiammatorie rispetto al soggetto residente in comunità. I livelli dei biomarcatori possono pertanto riflettere non soltanto una patologia neurodegenerativa definita, ma anche il danno biologico cumulativo e la ridotta capacità di compensazione dell'organismo. In pazienti geriatrici ricoverati per COVID-19, ad esempio, concentrazioni più elevate di sNfL all'ingresso sono risultate associate alla mortalità intraospedaliera, suggerendo che il danno neuroassonale possa contribuire alla stratificazione prognostica anche durante una malattia sistemica acuta (Marchegiani, Recchioni et al. 2023). D'altra parte, la fase acuta del ricovero rappresenta anche una possibile fonte di confondimento. Infezioni, insufficienza d'organo, alterazioni metaboliche e riduzione della funzione renale possono modificare le concentrazioni circolanti dei biomarcatori indipendentemente dalla presenza di una demenza. Per questo motivo, i risultati devono essere interpretati insieme alle informazioni cliniche e laboratoristiche, evitando di attribuire automaticamente un aumento del biomarcatore a un'unica causa neurologica. Il setting ospedaliero è quindi rilevante proprio per la sua complessità: da un lato consente di studiare una popolazione ad alto rischio e con un numero elevato di eventi clinici; dall'altro permette di analizzare i limiti dei biomarcatori quando vengono applicati a pazienti reali, anziani e multimorbidi, diversi dalle popolazioni altamente selezionate degli studi diagnostici.

1.6.3 Razionale dello studio

La NfL è un biomarcatore sensibile di danno neuroassonale e le sue concentrazioni ematiche aumentano progressivamente con l'età. Anche in individui senza una diagnosi neurologica definita, valori più elevati sono stati associati ad alterazioni della sostanza bianca, riduzione del volume cerebrale e altri indicatori di invecchiamento cerebrale (Khalil, Pirpamer et al.

2020). La NfL non è tuttavia specifica della malattia di Alzheimer o della demenza, poiché può aumentare in numerose condizioni neurologiche e sistemiche. Diversi studi di popolazione hanno mostrato un'associazione tra concentrazioni elevate di NfL e aumento della mortalità per tutte le cause, suggerendo che il biomarcatore possa riflettere una combinazione di danno neuroassonale, comorbidità e vulnerabilità biologica (Rubsamen, Maceski et al. 2021, Nguyen, Malmstrom et al. 2022). Rimane tuttavia necessario stabilire se tale associazione mantenga un valore indipendente nel paziente geriatrico ospedalizzato, nel quale età avanzata, fragilità e multimorbidità possono esercitare un'influenza rilevante sia sui livelli del biomarcatore sia sulla prognosi. Un ulteriore elemento da considerare è rappresentato dalla funzione renale. I livelli ematici di NfL sono inversamente associati all'eGFR e possono risultare aumentati in presenza di insufficienza renale, probabilmente per una combinazione di ridotta eliminazione, danno vascolare e maggiore carico di malattia sistemica (Akamine, Marutani et al. 2020, Lu, Kadier et al. 2024). Tale relazione è particolarmente rilevante negli anziani, nei quali la riduzione della funzione renale è frequente e può limitare la specificità e il valore prognostico della sNfL.

Su queste premesse, lo studio si propone di valutare l'andamento dei livelli sierici di NfL con l'età e di confrontarlo tra pazienti geriatrici ospedalizzati e soggetti residenti in comunità. Nella coorte ospedalizzata viene inoltre analizzata l'associazione tra sNfL e mortalità per tutte le cause a lungo termine, considerando la possibile influenza della compromissione cognitiva, della fragilità, delle comorbidità e della funzione renale. Il manoscritto comprende 1.052 pazienti ricoverati e due coorti territoriali per un totale di 915 soggetti; nella popolazione ospedalizzata la mortalità è stata valutata durante un follow-up mediano di 11 anni. L'ipotesi centrale è che la sNfL possa fornire informazioni prognostiche aggiuntive rispetto ai tradizionali fattori di rischio clinici e laboratoristici, fungendo da indicatore integrato di danno neuroassonale e vulnerabilità biologica. Parallelamente, l'analisi stratificata per stato cognitivo e funzione renale permette di individuare le condizioni nelle quali il biomarcatore conserva una maggiore capacità predittiva e quelle nelle quali la sua interpretazione risulta più incerta. Nello studio, infatti, l'associazione tra sNfL e mortalità è

risultata attenuata nei pazienti con grave compromissione renale e modulata dalla presenza di compromissione cognitiva.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il presente studio ha l'obiettivo principale di valutare l'andamento dei livelli sierici della catena leggera dei neurofilamenti (serum Neurofilament light chain, sNfL) in relazione all'età e di analizzarne il potenziale valore prognostico nei confronti della mortalità per tutte le cause nella popolazione geriatrica.

In particolare, lo studio si propone di confrontare l'andamento dei livelli di sNfL in relazione all'età tra pazienti anziani ospedalizzati e soggetti residenti in comunità, al fine di valutare se tale relazione differisca tra popolazioni caratterizzate da diverso contesto clinico e grado di vulnerabilità.

Un ulteriore obiettivo è valutare, nella coorte di pazienti geriatrici ospedalizzati, l'associazione tra i livelli di sNfL e la mortalità a lungo termine, verificandone l'indipendenza rispetto ai principali fattori clinici e laboratoristici potenzialmente confondenti, tra cui età, sesso, fragilità, comorbidità e polifarmacoterapia.

Lo studio intende inoltre approfondire il rapporto tra sNfL e deterioramento cognitivo, valutando se la presenza di compromissione cognitiva modifichi l'associazione tra il biomarcatore e la sopravvivenza.

Infine, viene analizzato il ruolo della funzione renale, espressa mediante velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), con l'obiettivo di determinare in quale misura la compromissione renale possa influenzare i livelli circolanti di sNfL e modificarne il valore prognostico nei confronti della mortalità.

Nel complesso, lo studio mira a chiarire se sNfL possa rappresentare un biomarcatore utile per la caratterizzazione della vulnerabilità clinica e per la stratificazione prognostica del paziente anziano.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio e popolazione

Lo studio ha incluso tre coorti italiane indipendenti, costituite da una popolazione di pazienti geriatrici ospedalizzati e da due popolazioni di soggetti residenti in comunità.

La **coorte 1** comprendeva 1.052 pazienti di età ≥65 anni selezionati nell'ambito del progetto Report-AGE, uno studio osservazionale finalizzato alla valutazione dello stato di salute e degli outcome clinici della popolazione anziana ricoverata presso l'IRCCS INRCA. I pazienti erano stati ospedalizzati nel periodo compreso tra settembre 2011 e ottobre 2021.

I criteri di inclusione comprendevano un'età ≥65 anni, una durata del ricovero superiore a 24 ore e la disponibilità del consenso informato scritto. I campioni sono stati selezionati in base alla loro disponibilità. Sono stati esclusi i pazienti con patologie neoplastiche o COVID-19. Ai fini dell'analisi della mortalità a lungo termine sono stati inoltre esclusi i soggetti deceduti durante il ricovero, al fine di limitare l'influenza delle condizioni acute sull'outcome considerato.

Le principali condizioni acute e croniche presenti al momento del ricovero sono state codificate secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie, IX Revisione. Il carico complessivo di comorbidità è stato valutato mediante Charlson Comorbidity Index (CCI).

Per analizzare l'andamento dei livelli sierici della catena leggera dei neurofilamenti (sNfL) in relazione all'età, la coorte ospedalizzata è stata confrontata con due coorti indipendenti di soggetti residenti in comunità. La **coorte 2** comprendeva 463 individui di età compresa tra 50 e 113 anni provenienti dall'area di Bologna. La **coorte 3** era invece costituita da 452 soggetti di età compresa tra 43 e 114 anni, reclutati in Lombardia nell'ambito di uno studio condotto tra il 2012 e il 2022.

3.2 Valutazione geriatrica, fragilità e funzione cognitiva

Nei pazienti della coorte ospedalizzata è stata eseguita una valutazione geriatrica multidimensionale mediante Inter-RAI Minimum Data Set for Acute Care (MDS-AC), effettuata sia al momento del ricovero sia alla dimissione.

La fragilità è stata valutata mediante un Frailty Index (FI) costituito da 30 item e basato sul modello dell'accumulo dei deficit. Il punteggio, compreso tra 0 e 1, teneva conto di comorbidità, compromissione funzionale e cognitiva, deficit sensoriali e polifarmacoterapia. I pazienti sono stati classificati come non fragili per valori <0,10, pre-fragili per valori compresi tra 0,10 e 0,19 e fragili per valori ≥0,20. Il declino funzionale è stato definito come una significativa riduzione della capacità di svolgere una o più attività strumentali della vita quotidiana (IADL).

Nelle coorti 2 e 3 il Frailty Index è stato calcolato secondo lo stesso approccio dell'accumulo dei deficit, utilizzando oltre 40 variabili relative allo stato di salute, comprendenti comorbidità, parametri fisici e funzionali e dati laboratoristici.

Nella coorte 1, la funzione cognitiva è stata valutata mediante la Cognitive Performance Scale (CPS), il cui punteggio varia da 0 a 6, con valori crescenti indicativi di una progressiva compromissione cognitiva. Un punteggio ≥2 è stato considerato indicativo della presenza di deterioramento cognitivo.

Nelle coorti 2 e 3 è stato invece utilizzato il Mini Mental State Examination (MMSE), considerando un punteggio <24 indicativo di deterioramento cognitivo. L'utilizzo di strumenti differenti riflette le caratteristiche delle popolazioni analizzate: la CPS è particolarmente adatta alla valutazione di pazienti ospedalizzati o istituzionalizzati, mentre il MMSE richiede una partecipazione diretta del soggetto ed è maggiormente applicabile a individui ambulatoriali o clinicamente stabili.

3.3 Raccolta dei campioni biologici e parametri di laboratorio

Nella coorte ospedalizzata, i campioni ematici sono stati raccolti entro le prime 24 ore dal ricovero. Entro due ore dal prelievo, i campioni sono stati centrifugati, aliquotati e conservati a −80 °C presso la biobanca BioGer dell'IRCCS INRCA fino al momento dell'analisi.

I principali parametri laboratoristici di routine, tra cui emocromo, azotemia, creatinina, sodio, potassio e gli ulteriori parametri utilizzati nelle analisi multivariate, sono stati determinati mediante metodiche automatizzate di laboratorio.

La funzione renale è stata valutata mediante la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), calcolata utilizzando l'equazione BIS1, specificamente sviluppata per la popolazione anziana:

eGFR = 3736 × (creatinina)^−0,87 × (età)^−0,95 × (0,82 se sesso femminile).

3.4 Dosaggio della catena leggera dei neurofilamenti sierica

Le concentrazioni sieriche di NfL sono state determinate mediante kit immunoenzimatici automatizzati progettati per la piattaforma microfluidica Simple Plex™ Ella (Protein Simple, Bio-Techne, Minneapolis, USA).

Per ciascun campione, 25 µL sono stati miscelati con 25 µL del diluente fornito dal produttore. Le misurazioni sono state eseguite in triplicato e per le successive analisi è stato utilizzato il valore medio.

L'intervallo lineare di misurazione del test era compreso tra 2,7 e 10.290 pg/mL. Sono stati inclusi esclusivamente i campioni con un coefficiente di variazione intra-assay inferiore al 10%.

3.5 Valutazione della mortalità

Nella coorte dei pazienti ospedalizzati, la mortalità per tutte le cause è stata valutata durante un follow-up mediano di 11 anni.

Per l'analisi prognostica, i valori soglia ottimali di sNfL sono stati individuati statisticamente e i pazienti sono stati suddivisi in tre categorie:

- <40 pg/mL
- 40–66 pg/mL
- ≥67 pg/mL

Tali categorie sono state successivamente utilizzate per analizzare la relazione tra concentrazioni sieriche di NfL e sopravvivenza a lungo termine.

3.6 Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come mediana e intervallo interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche sono state riportate come frequenze assolute e percentuali. La normalità della distribuzione è stata valutata mediante test di Shapiro-Wilk.

Il confronto tra pazienti sopravvissuti e deceduti è stato effettuato mediante test della somma dei ranghi di Wilcoxon per le variabili continue e test del chi-quadrato per quelle categoriche.

Le traiettorie dei livelli di sNfL correlate all'età sono state analizzate nelle tre coorti mediante modelli di regressione, riportando le stime con intervalli di confidenza al 95%. Le analisi sono state condotte sia sull'intera popolazione sia dopo stratificazione per sesso. È stata inoltre valutata l'associazione tra età e sNfL tenendo conto della fragilità.

I valori soglia di sNfL maggiormente discriminanti per il rischio di mortalità nella coorte ospedalizzata sono stati identificati mediante il pacchetto R Evaluate Cutpoints.

L’associazione tra le differenti categorie di sNfL e la mortalità a lungo termine è stata valutata mediante curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier e test log-rank, effettuando ulteriori stratificazioni in base al sesso e alla presenza di deterioramento cognitivo.

L’associazione tra le categorie di sNfL e la presenza di deterioramento cognitivo è stata valutata mediante regressione logistica multivariata, considerando il deterioramento cognitivo come variabile dipendente e includendo nel modello le categorie di sNfL, l’età e il sesso. I risultati sono stati espressi come odds ratio (OR) con intervalli di confidenza al 95%.

Il valore prognostico indipendente di sNfL è stato analizzato mediante modelli multivariati di regressione di Cox a rischi proporzionali. Il Modello 1 è stato aggiustato per età, sesso, Charlson Comorbidity Index, fragilità e polifarmacoterapia, definita come assunzione di almeno cinque farmaci. Il Modello 2 ha incluso, oltre alle variabili precedenti, albumina, glicemia, eGFR, AST, ALT, emoglobina, conta piastrinica, conta leucocitaria e rapporto neutrofili/linfociti. Non è stata rilevata collinearità tra conta leucocitaria e rapporto neutrofili/linfociti.

Per valutare se la funzione renale modificasse l’associazione tra sNfL e mortalità, sono stati stimati modelli di Cox comprendenti l’interazione tra sNfL ed eGFR, con quest’ultimo modellato mediante spline cubiche ristrette con nodi collocati al 25°, 50° e 75° percentile della sua distribuzione. L’effetto di sNfL sulla mortalità è stato espresso come hazard ratio associato a un incremento di 100 pg/mL di sNfL lungo i diversi valori di eGFR. Le analisi, aggiustate secondo il Modello 2, sono state condotte nell’intera popolazione e separatamente nei pazienti con e senza deterioramento cognitivo.

Le analisi statistiche sono state eseguite mediante Stata/MP versione 19.0 e R versione 4.6. Sono stati considerati statisticamente significativi valori bilaterali di $p<0,05$.

3.7 Aspetti etici

Lo studio è stato condotto in conformità ai principi della Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dai competenti comitati etici della rete IRCCS INRCA. Tutti i partecipanti hanno fornito consenso informato scritto prima dell'arruolamento.

La coorte principale era inclusa nel progetto Report-AGE**,** registrato su ClinicalTrials.gov con identificativo NCT01397682**.** La raccolta, la gestione e il trattamento dei dati sono stati effettuati nel rispetto delle Good Clinical Practice e della normativa nazionale vigente in materia di ricerca clinica e protezione dei dati.

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche della popolazione in studio

Lo studio ha incluso complessivamente 1.967 soggetti, appartenenti a tre coorti italiane indipendenti (Tabella 1).

La coorte 1 comprendeva 1.052 pazienti geriatrici ospedalizzati di età ≥65 anni, con un'età mediana di 84 anni (IQR 80–88); il 46,9% dei partecipanti era di sesso maschile. Il deterioramento cognitivo era presente nel 45,2% dei pazienti, mentre la concentrazione mediana di sNfL era pari a 72,5 pg/mL (IQR 44,5–128). La fragilità era frequente: il 19,0% dei soggetti presentava FI <0,10, il 35,8% valori compresi tra 0,10 e 0,19 e il 45,2% valori ≥0,20.

La coorte 2 comprendeva 463 soggetti residenti in comunità, di età compresa tra 50 e 113 anni, con un'età mediana di 92 anni (IQR 72–100). Il 63,3% era di sesso femminile, il deterioramento cognitivo era presente nel 30,0% dei partecipanti e il 60,9% presentava un FI ≥0,20.

La coorte 3 comprendeva 452 soggetti residenti in comunità, di età compresa tra 43 e 114 anni, con un'età mediana di 78 anni (IQR 72–84). Le donne rappresentavano il 69,7% del campione. Il 36,7% dei partecipanti presentava la perdita di almeno una ADL, il 24,8% la perdita di almeno una IADL e il 6,6% deterioramento cognitivo. Il 43,8% della popolazione presentava FI ≥0,20.

Tabella 1. *Caratteristiche basali delle tre coorti analizzate.*

	Coorte 1	**Coorte 2**	**Coorte 3**	**p complessivo**	**p 2 vs 1**	**p 3 vs 1**	**p 2 vs 3**
	N=1.052	**N=463**	**N=452**				
Età (anni), mediana (IQR)	84 (80–88)	92 (72–100)	78 (72–84)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Sesso, n (%)				<0,001	<0,001	<0,001	0,036
Maschi	493 (46,9%)	170 (36,7%)	136 (30,1%)				
Femmine	559 (53,1%)	293 (63,3%)	315 (69,7%)				
Deterioramento cognitivo, n (%)	475 (45,2%)	139 (30,0%)	30 (6,6%)	<0,001	0,001	<0,001	<0,001

	Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3	p complessivo	p 2 vs 1	p 3 vs 1	p 2 vs 3
	N=1.052	N=463	N=452				
sNfL (pg/mL), mediana (IQR)	72,5 (44,5–128)	50,2 (21,6–95,3)	35,2 (25,2–54,4)	<0,001	0,048	<0,001	0,196
Perdita di ≥1 ADL, n (%)	349 (33,2%)	440 (95,0%)	166 (36,7%)	<0,001	<0,001	0,012	<0,001
Perdita di ≥1 IADL, n (%)	631 (60,0%)	453 (97,8%)	112 (24,8%)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
CCI, mediana (IQR)	2 (1–3)	–	–	–	–	–	–
Polifarmacoterapia, n (%)	661 (62,8%)	153 (33,1%)	167 (37,0%)	<0,001	<0,001	<0,001	0,006
Frailty Index, n (%)				<0,001	<0,001	0,170	<0,001
<0,10	200 (19%)	37 (8,0%)	85 (18,8%)				
0,10–0,19	377 (35,8%)	144 (31,1%)	125 (27,6%)				
≥0,20	475 (45,2%)	282 (60,9%)	198 (43,8%)				
Durata della degenza (giorni), mediana (IQR)	8 (6–11)	–	–	–	–	–	–
Comorbidità							
Infarto miocardico acuto, n (%)	151 (14,4%)	39 (8,4%)	36 (8,0%)	0,002	0,001	0,028	0,487
Scompenso cardiaco congestizio, n (%)	82 (7,8%)	69 (14,9%)	18 (4,0%)	<0,001	<0,001	0,086	<0,001
Malattia cerebrovascolare, n (%)	319 (30,3%)	–	81 (17,9%)	0,574	–	0,574	–
Demenza, n (%)	252 (24%)	81 (17,5%)	7 (1,6%)	<0,001	0,006	<0,001	<0,001
Depressione, n (%)	23 (2,2%)	83 (17,9%)	128 (28,3%)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
BPCO, n (%)	180 (17,1%)	56 (12,1%)	31 (6,9%)	<0,001	0,013	<0,001	0,015
Malattia di Parkinson, n (%)	83 (7,9%)	45 (9,7%)	1 (0,2%)	<0,001	0,238	<0,001	<0,001
Ipertensione arteriosa, n (%)	644 (61,2%)	234 (50,5%)	240 (53,1%)	<0,001	<0,001	0,067	0,098
Malattia renale cronica, n (%)	225 (21,4%)	23 (5,0%)	38 (8,4%)	<0,001	<0,001	<0,001	0,002
Anemia, n (%)	221 (21%)	–	18 (4,0%)	<0,001	–	<0,001	–
Sepsi, n (%)	47 (4,5%)	–	–	–	–	–	–
Diabete mellito, n (%)	229 (21,8%)	32 (6,9%)	57 (12,6%)	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
Neoplasia, n (%)	133 (12,6%)	66 (14,3%)	62 (13,7%)	0,358	0,384	0,175	0,661
Parametri ematici							
Albumina, mediana (IQR)	3,6 (3,2–4)	3,9 (3,4–4,3)	–	<0,001	<0,001	–	–
NLR, mediana (IQR)	3,8 (2,3–7,2)	–	–	–	–	–	–
AST (U/L), mediana (IQR)	17 (14–24)	–	20 (17–24)	0,030	–	0,030	–
ALT (U/L), mediana (IQR)	13 (10–20)	–	16 (12–21)	0,023	–	0,023	–
Emoglobina (g/dL), mediana (IQR)	12 (10,5–13,5)	13,2 (12,2–14,3)	13,3 (12,3–14,4)	<0,001	<0,001	<0,001	1,000
Piastrine (n/mm³), mediana (IQR)	204 (164–261,5)	–	230 (190–271)	0,001	–	0,001	–
Leucociti (10^3/μL), mediana (IQR)	7,4 (5,8–9,7)	5,9 (5,1–7,0)	6,1 (5,0–7,1)	<0,001	<0,001	<0,001	0,586
Glicemia (mg/dL), mediana (IQR)	102 (89–125)	84 (74–94)	96 (86–109)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
eGFR (BIS1, mL/min), mediana (IQR)	50,5 (37,6–61,8)	50,5 (37,9–70,9)	58,5 (45,5–67,8)	<0,001	0,003	<0,001	0,049

sNfL, catena leggera dei neurofilamenti sierica; IQR, intervallo interquartile; ADL, activities of daily living; IADL, instrumental activities of daily living; CCI, Charlson Comorbidity Index; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; NLR, rapporto neutrofili/linfociti; AST, aspartato aminotransferasi; ALT, alanina aminotransferasi; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata (formula BIS1). –, dato non disponibile.

4.2 Andamento dei livelli di sNfL in relazione all'età

Nell'intera popolazione, l'analisi di regressione lineare ha evidenziato un effetto significativo dell'età sulla concentrazione di sNfL (β=1,72; p<0,001). L'associazione tra età e sNfL risultava positiva e statisticamente significativa in tutte e tre le coorti: coorte 1, ρ=0,37 (p<0,001); coorte 2, ρ=0,80 (p<0,001); coorte 3, ρ=0,67 (p<0,001).

L'incremento dei livelli di sNfL associato all'età risultava più marcato nei pazienti geriatrici ospedalizzati, nei quali il coefficiente di regressione era pari a β=2,45 (IC 95%: 2,01–2,89), rispetto ai soggetti residenti in comunità della coorte 2 (β=1,35; IC 95%: 1,08–1,62) e della coorte 3 (β=1,48; IC 95%: 1,20–1,76) (**Figura 1**). Gli intervalli di confidenza risultavano inoltre più ampi nella popolazione ospedalizzata, soprattutto oltre gli 80 anni.

Fig. 1

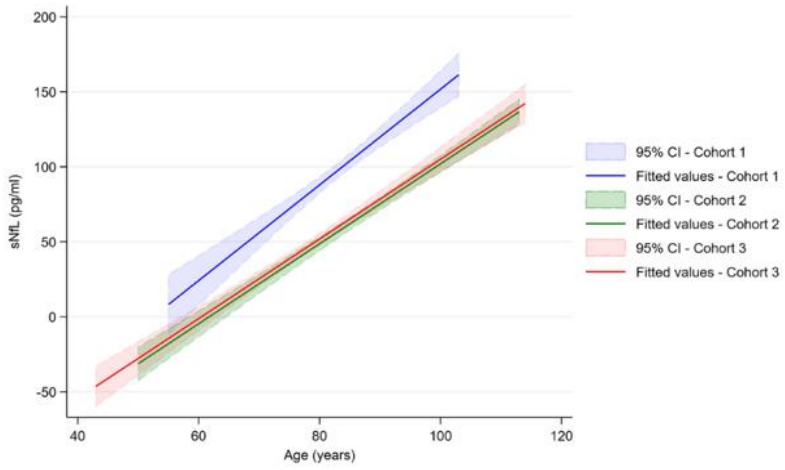


Figura 1. *Relazione tra età e livelli sierici di NfL nelle tre coorti. Le linee rappresentano i valori stimati mediante regressione e le aree ombreggiate i rispettivi intervalli di confidenza al 95%.*

Nonostante la maggiore età mediana della coorte 2 rispetto alla popolazione ospedalizzata, i soggetti residenti in comunità mostravano concentrazioni di sNfL inferiori. La presenza di valori simili anche nella coorte 3 ha confermato questo andamento.

Le analisi stratificate per sesso hanno mostrato un incremento dei livelli di sNfL con l'età sia nelle donne sia negli uomini. Tra le donne, le pazienti ospedalizzate presentavano la traiettoria più ripida (β=2,63; IC 95%: 2,01–3,25), rispetto alle donne delle coorti 2 e 3, che mostravano coefficienti rispettivamente pari a β=1,31 e β=1,44 (**Figura 2**).

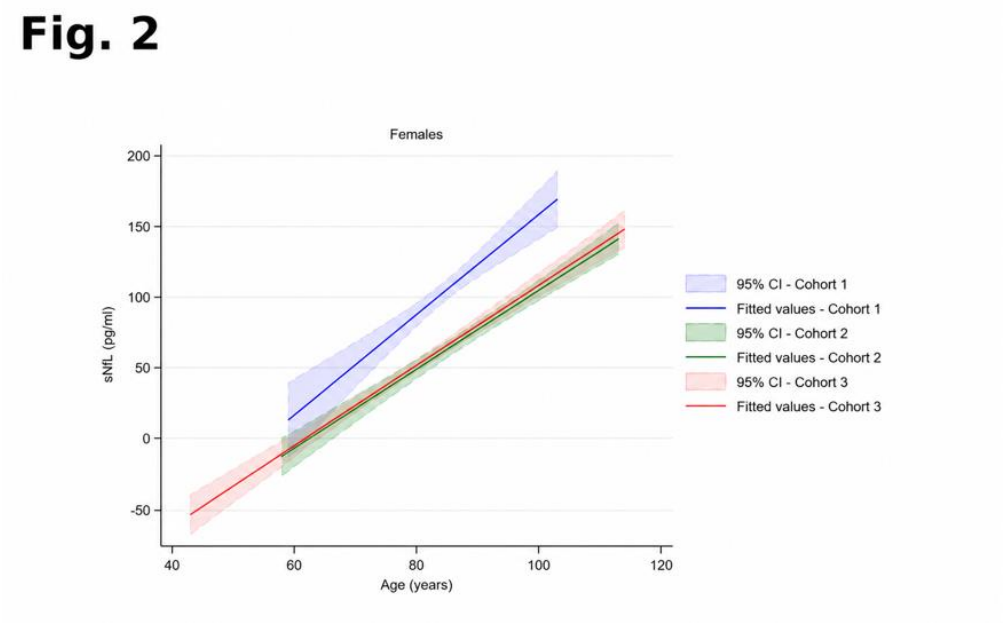


Figura 2. *Andamento dei livelli sierici di NfL in relazione all'età nelle donne appartenenti alle tre coorti. Le linee rappresentano i valori stimati e le aree ombreggiate i relativi intervalli di confidenza al 95%.*

Negli uomini è stato osservato un andamento analogo, con un aumento progressivo di sNfL con l'età e una maggiore variabilità, particolarmente evidente nella coorte 3 (**Figura 3**).

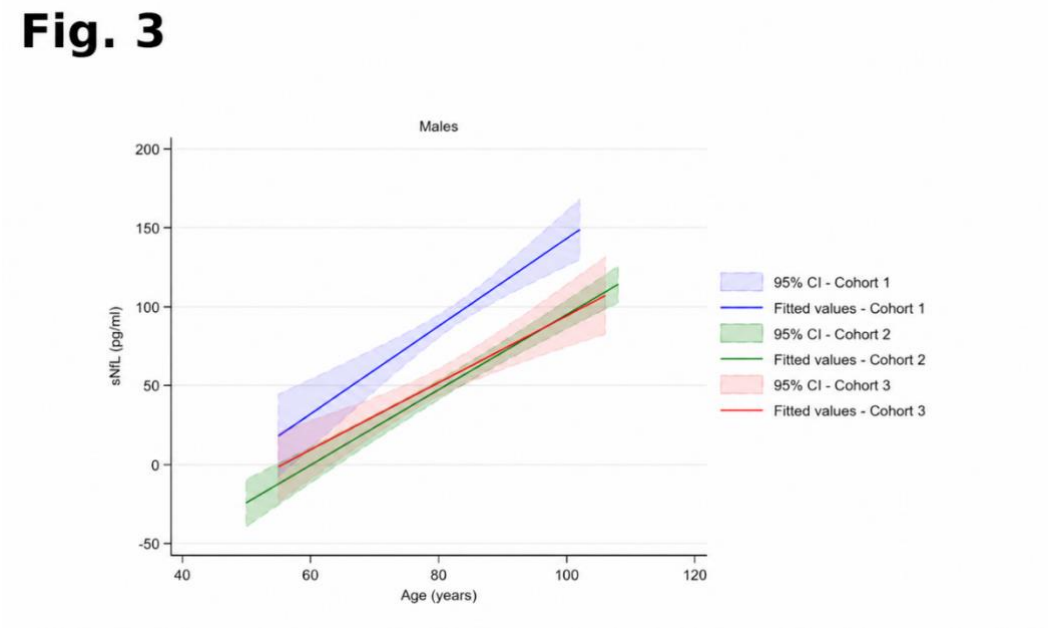


Figura 3. *Andamento dei livelli sierici di NfL in relazione all'età negli uomini appartenenti alle tre coorti. Le linee rappresentano i valori stimati e le aree ombreggiate i relativi intervalli di confidenza al 95%.*

L'associazione positiva tra età e sNfL persisteva anche considerando la fragilità: coorte 1, ρ=0,16; coorte 2, ρ=0,36; coorte 3, ρ=0,14; in tutti i casi $p<0,001$.

4.3 Livelli di sNfL e mortalità a lungo termine

Durante il follow-up mediano di 11 anni, i pazienti deceduti risultavano significativamente più anziani rispetto ai sopravvissuti, con un'età mediana rispettivamente di 85 e 78 anni ($p<0,001$), mentre la distribuzione per sesso non differiva significativamente tra i due gruppi (Tabella 2).

Il deterioramento cognitivo era presente nel 49,3% dei pazienti deceduti rispetto al 25,9% dei sopravvissuti ($p<0,001$). Anche la durata della degenza risultava lievemente superiore nei soggetti deceduti, con una mediana di 8 rispetto a 7 giorni ($p<0,001$).

La mortalità risultava inoltre associata a maggiore fragilità, maggiore carico di comorbidità e più marcato declino funzionale. Tra le condizioni maggiormente rappresentate nei pazienti deceduti figuravano malattia renale cronica, anemia, insufficienza cardiaca cronica e broncopneumopatia cronica ostruttiva. Anche la polifarmacoterapia era più frequente.

Dal punto di vista laboratoristico, i soggetti deceduti presentavano concentrazioni inferiori di albumina ed emoglobina e un rapporto neutrofili/linfociti più elevato.

La concentrazione mediana di sNfL era pari a 81,1 pg/mL nei pazienti deceduti e a 39,3 pg/mL nei sopravvissuti (p<0,001).

Dopo suddivisione dei pazienti nelle tre categorie di sNfL, il 50,8% dei sopravvissuti presentava livelli <40 pg/mL, mentre il 62,1% dei soggetti deceduti presentava concentrazioni ≥67 pg/mL (p<0,001).

Tabella 2. *Caratteristiche basali dei pazienti ospedalizzati (coorte 1) stratificati in base allo stato in vita al termine del follow-up.*

	Sopravvissuti N=185	**Deceduti N=867**	**p**
Età (anni), mediana (IQR)	78 (73–83)	85 (81–89)	<0,001
Sesso, n (%)			0,212
Maschi	79 (42,7%)	414 (47,8%)	
Femmine	106 (57,3%)	453 (52,2%)	
Deterioramento cognitivo, n (%)	48 (25,9%)	427 (49,3%)	<0,001
sNfL (pg/mL), mediana (IQR)	39,3 (29,5–59,2)	81,1 (51,8–143)	<0,001
sNfL (pg/mL), n (%)			
<40	94 (50,8%)	112 (12,9%)	
40–66	54 (29,2%)	217 (25%)	
≥67	37 (20%)	538 (62,1%)	<0,001
Perdita di ≥1 IADL, n (%)	64 (34,6%)	567 (65,4%)	<0,001
CCI, mediana (IQR)	1 (0–2)	2 (1–3)	<0,001
Polifarmacoterapia, n (%)	79 (42,7%)	582 (67,1%)	<0,001
Frailty Index, n (%)			<0,001
<0,10	82 (44,3%)	118 (13,6%)	
0,10–0,19	78 (42,2%)	299 (34,5%)	
≥0,20	25 (13,5%)	450 (51,9%)	
Durata della degenza (giorni), mediana (IQR)	7 (5–10)	8 (6–12)	<0,001
Comorbidità			
Infarto miocardico acuto, n (%)	15 (8,1%)	136 (15,7%)	0,008
Scompenso cardiaco congestizio, n (%)	4 (2,2%)	78 (9%)	0,002
Malattia cerebrovascolare, n (%)	59 (31,9%)	260 (30%)	0,609
Demenza, n (%)	38 (20,5%)	214 (24,7%)	0,231

	Sopravvissuti N=185	Deceduti N=867	p
Depressione, n (%)	10 (5,4%)	13 (1,5%)	0,001
BPCO, n (%)	17 (9,2%)	163 (18,8%)	0,002
Malattia di Parkinson, n (%)	10 (5,4%)	73 (8,4%)	0,167
Ipertensione arteriosa, n (%)	108 (58,4%)	536 (61,8%)	0,383
Malattia renale cronica, n (%)	11 (5,9%)	214 (24,7%)	<0,001
Anemia, n (%)	22 (11,9%)	199 (23%)	0,001
Sepsi, n (%)	5 (2,7%)	42 (4,8%)	0,201
Diabete mellito, n (%)	38 (20,5%)	191 (22%)	0,656
Neoplasia, n (%)	18 (9,7%)	115 (13,3%)	0,189
Parametri ematici			
Albumina, mediana (IQR)	4 (3,5–4,3)	3,5 (3,1–3,9)	<0,001
NLR, mediana (IQR)	2,8 (2,0–5,0)	4,1 (2,5–7,8)	<0,001
AST (U/L), mediana (IQR)	18 (15–26)	17 (14–24)	0,035
ALT (U/L), mediana (IQR)	14 (11–22)	12 (10–20)	<0,001
Emoglobina (g/dL), mediana (IQR)	13,1 (11,8–14,1)	11,8 (10,3–13,2)	<0,001
Piastrine (n/mm³), mediana (IQR)	198 (169–243)	205 (163–266)	0,271
Leucociti ($10^3/\mu L$), mediana (IQR)	6,7 (5,6–8,8)	7,5 (5,8–9,8)	0,004
Glicemia (mg/dL), mediana (IQR)	102 (91–120,5)	102 (88–126)	
eGFR (BIS1, mL/min), mediana (IQR)	59,1 (49,8–69,8)	48,0 (35,4–60,2)	<0,001
eGFR (BIS1, mL/min), n (%)			
≥60	88 (47,6%)	224 (25,8%)	
45–59,9	75 (40,5%)	260 (30%)	
30–44,9	19 (10,3%)	247 (28,5%)	
<30	3 (1,6%)	136 (15,7%)	

sNfL, catena leggera dei neurofilamenti sierica; IQR, intervallo interquartile; ADL, activities of daily living; IADL, instrumental activities of daily living; CCI, Charlson Comorbidity Index; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; NLR, rapporto neutrofili/linfociti; AST, aspartato aminotransferasi; ALT, alanina aminotransferasi; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata (formula BIS1).

Le curve di Kaplan-Meier hanno evidenziato una progressiva riduzione della sopravvivenza all'aumentare delle concentrazioni di sNfL. I pazienti con valori <40 pg/mL presentavano la maggiore probabilità di sopravvivenza, quelli con valori ≥67 pg/mL la minore, mentre il gruppo con concentrazioni comprese tra 40 e 66 pg/mL mostrava un andamento intermedio (**Figura 4**).

Fig. 4

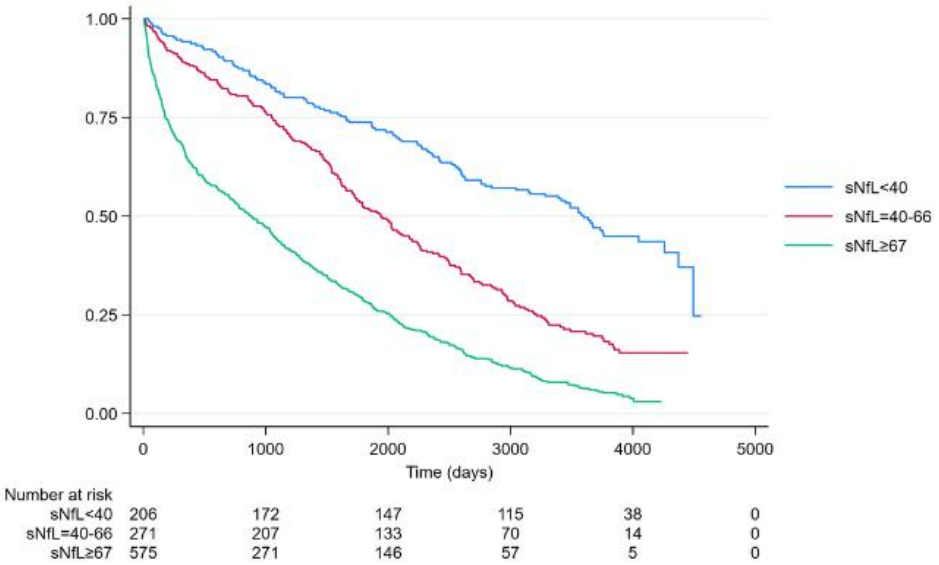


Figura 4. *Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier nei pazienti geriatrici ospedalizzati stratificati secondo le concentrazioni di sNfL (<40, 40–66 e ≥67 pg/mL). La tabella sovrastante riporta il numero di soggetti a rischio durante il follow-up.*

La stratificazione per sesso ha confermato il progressivo peggioramento della sopravvivenza all'aumentare dei livelli di sNfL. All'interno delle diverse categorie, le donne mostravano una sopravvivenza superiore rispetto agli uomini (**Figura 5**).

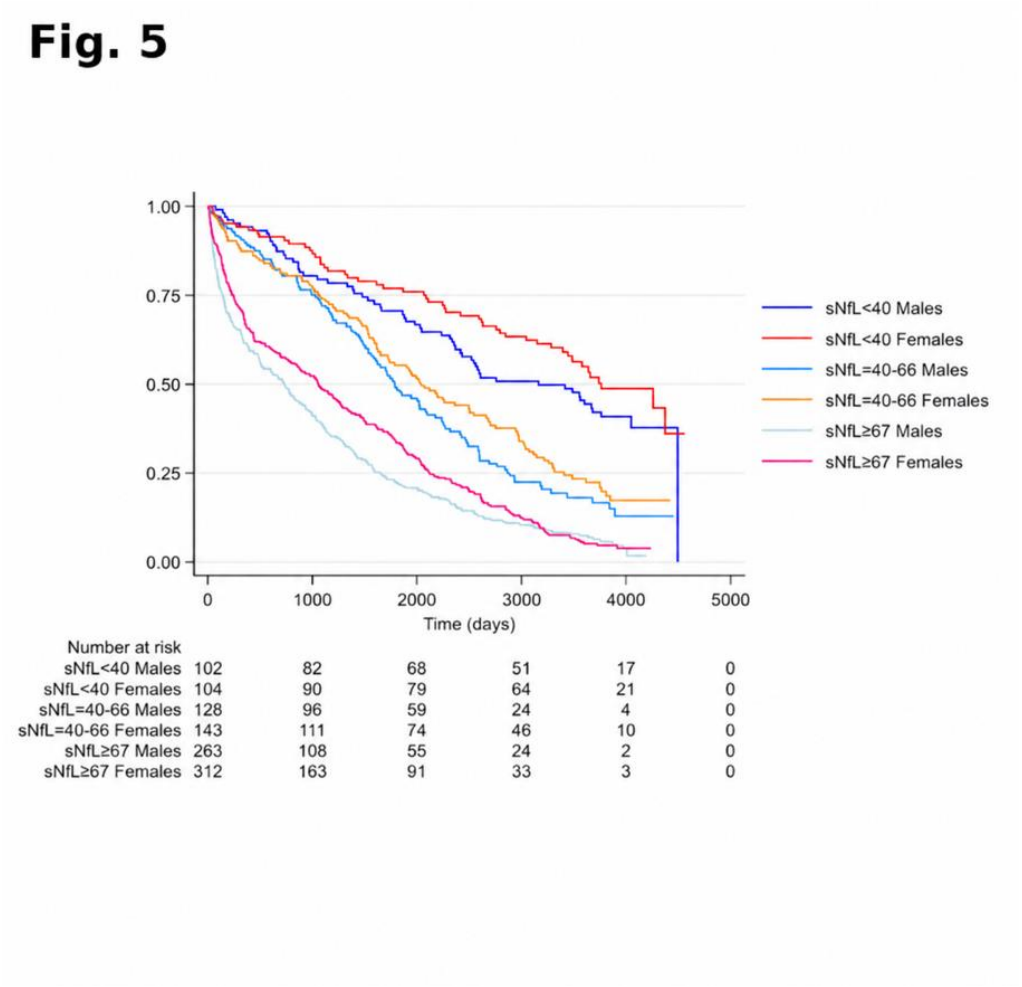


Figura 5. *Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier stratificate per concentrazione di sNfL e sesso, con relativo numero di soggetti a rischio nel corso del follow-up.*

I livelli di sNfL mostravano inoltre una correlazione positiva significativa con la fragilità (ρ=0,4026; p<0,001) e con il Charlson Comorbidity Index (ρ=0,2568; p<0,001).

4.4 sNfL e deterioramento cognitivo

I pazienti con deterioramento cognitivo presentavano livelli sierici di NfL significativamente superiori rispetto ai soggetti cognitivamente integri (p<0,001).

La concentrazione mediana di sNfL era pari a 81,5 pg/mL (IQR 45,6–150) nei pazienti con deterioramento cognitivo e a 65,3 pg/mL (IQR 43,4–112) nei soggetti senza compromissione cognitiva (**Figura 6**).

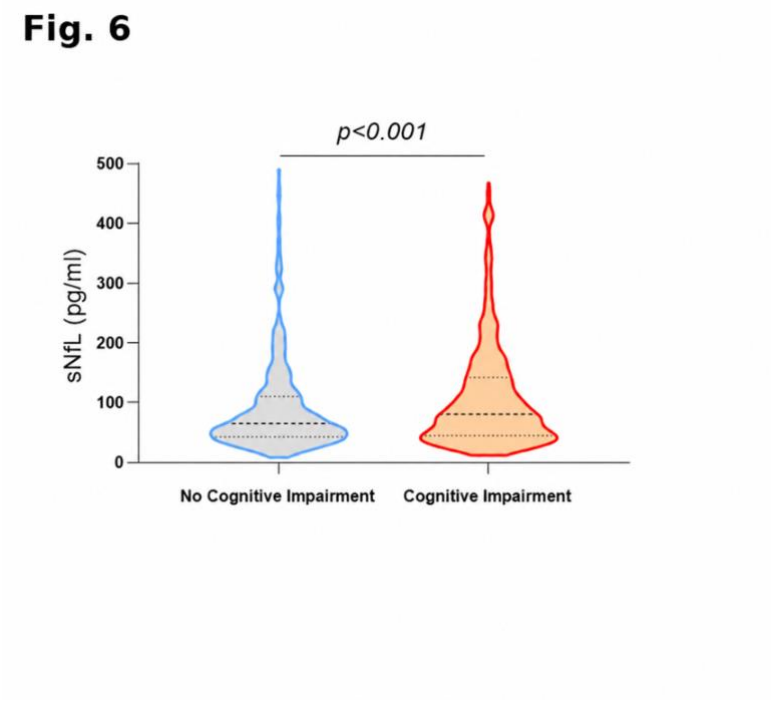


Figura 6. *Distribuzione delle concentrazioni sieriche di NfL nei pazienti con e senza deterioramento cognitivo. La differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa (p<0,001).*

La valutazione congiunta dello stato cognitivo e delle categorie di sNfL ha mostrato una chiara stratificazione della sopravvivenza. I pazienti caratterizzati contemporaneamente da deterioramento cognitivo e livelli di sNfL ≥67 pg/mL presentavano la sopravvivenza più bassa, mentre i soggetti senza deterioramento cognitivo e con sNfL <40 pg/mL mostravano l'andamento più favorevole.

All'interno di ciascuna categoria di sNfL, la presenza di deterioramento cognitivo era associata a una minore sopravvivenza. Tuttavia, livelli di sNfL ≥67 pg/mL rimanevano associati a una ridotta sopravvivenza anche nei soggetti senza compromissione cognitiva (**Figura 7**).

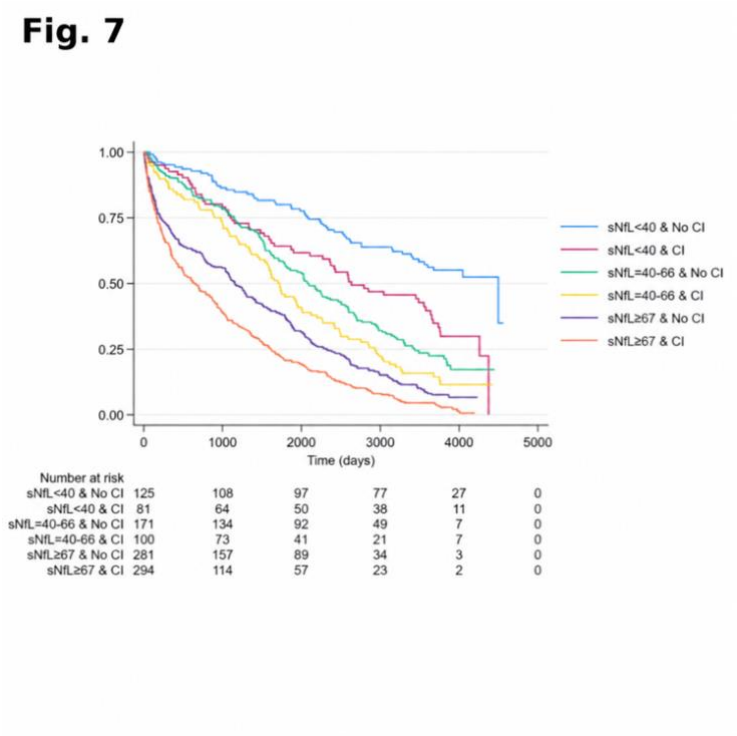


Figura 7. *Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier stratificate in base alle concentrazioni di sNfL e alla presenza (CI) o assenza (No CI) di deterioramento cognitivo. La tabella sovrastante indica il numero di soggetti a rischio.*

L'analisi di regressione logistica multivariata ha confermato un'associazione indipendente tra concentrazioni elevate di sNfL e deterioramento cognitivo. Rispetto ai pazienti con sNfL <40 pg/mL, quelli con valori ≥67 pg/mL presentavano una probabilità significativamente maggiore di deterioramento cognitivo (OR=2,00; IC 95%: 1,35–2,95; Tabella 3).

I valori intermedi, compresi tra 40 e 66 pg/mL, non risultavano invece significativamente associati alla compromissione cognitiva (OR=0,88; IC 95%: 0,59–1,30). Anche l'età (OR=1,04; IC 95%: 1,02–1,06) e il sesso femminile (OR=1,38; IC 95%: 1,06–1,79) emergevano come predittori indipendenti nel modello.

Tabella 3. *Analisi di regressione logistica multivariata dei fattori associati al deterioramento cognitivo. Sono riportati gli odds ratio (OR) con i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) per ciascuna variabile inclusa nel modello. Per le variabili categoriche sono indicate le categorie di riferimento (sNfL <40 pg/mL per*

le categorie di sNfL; sesso maschile per il sesso); per le variabili continue gli OR sono espressi per incremento unitario.

	OR (IC 95%)
sNfL (pg/mL), rif. <40	
40–66	0,88 (0,59–1,30)
≥67	**2,00 (1,35–2,95)**
eGFR (BIS1, mL/min)	1,01 (1,00–1,02)
Sesso femminile (rif. maschile)	**1,38 (1,06–1,79)**
Età (anni)	**1,04 (1,02–1,06)**
Albumina	1,27 (0,95–1,69)
NLR	1,00 (0,98–1,02)
AST (U/L)	1,00 (1,00–1,01)
ALT (U/L)	1,00 (0,99–1,00)
Emoglobina (g/dL)	1,08 (1,00–1,17)
Piastrine (n/mm³)	1,00 (1,00–1,00)
Leucociti (10^3/μL)	0,96 (0,92–1,00)
Glicemia (mg/dL)	1,00 (1,00–1,00)
Costante	0,00 (0,00–0,03)

In grassetto le associazioni statisticamente significative. eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata (formula BIS1); NLR, rapporto neutrofili/linfociti; AST, aspartato aminotransferasi; ALT, alanina aminotransferasi.

4.5 Valore prognostico di sNfL e ruolo della funzione renale

L'analisi mediante regressione di Cox ha confermato l'associazione tra concentrazioni elevate di sNfL e maggiore rischio di mortalità a lungo termine, sia nell'intera coorte sia nei sottogruppi definiti in base allo stato cognitivo (Tabella 4).

Rispetto ai soggetti con sNfL <40 pg/mL, i pazienti con concentrazioni comprese tra 40 e 66 pg/mL presentavano un aumento del rischio di mortalità nella popolazione complessiva (HR=1,63; IC 95%: 1,29–2,07 nel Modello 1). L'associazione risultava più marcata nei pazienti senza deterioramento cognitivo (HR=1,81; IC 95%: 1,30–2,52).

Per concentrazioni di sNfL ≥67 pg/mL, l'associazione risultava ulteriormente accentuata. Anche nel modello maggiormente aggiustato, tali pazienti presentavano un rischio di mortalità circa doppio rispetto ai soggetti con sNfL <40 pg/mL (HR=2,10; IC 95%: 1,65–2,67).

La funzione renale differiva significativamente tra sopravvissuti e deceduti: l'eGFR mediana era pari rispettivamente a 59,1 e 48,0 mL/min (p<0,001). Una grave compromissione renale, definita da eGFR <30 mL/min, era presente nel 15,7% dei pazienti deceduti e nell'1,6% dei sopravvissuti (Tabella 2).

Nei modelli di Cox, i soggetti con disfunzione renale moderata, definita da eGFR compreso tra 45 e 59,9 mL/min, presentavano nel Modello 1 un rischio lievemente inferiore rispetto ai pazienti con eGFR ≥60 mL/min; tale associazione si attenuava dopo il maggiore aggiustamento del Modello 2. Al contrario, una funzione renale gravemente compromessa, con eGFR <30 mL/min, era associata a un aumento del rischio, in particolare nei soggetti senza deterioramento cognitivo (Tabella 4).

Tabella 4. *Modelli di regressione di Cox a rischi proporzionali per la predizione della mortalità per tutte le cause in base a sNfL e alle categorie di eGFR nella popolazione totale, nei pazienti senza deterioramento cognitivo (No CI) e in quelli con deterioramento cognitivo (CI).*

	Modello 1			Modello 2		
	Totale	**No CI**	**CI**	**Totale**	**No CI**	**CI**
	N=1.052	**N=577**	**N=475**	**N=1.052**	**N=577**	**N=475**
	HR (IC 95%)	**HR (IC 95%)**	**HR (IC 95%)**	**HR (IC 95%)**	**HR (IC 95%)**	**HR (IC 95%)**
sNfL (pg/mL), rif. <40						
40–66	1,63 (1,29–2,07)	1,81 (1,30–2,52)	1,43 (0,99–2,04)	1,53 (1,20–1,96)	1,68 (1,21–2,35)	1,37 (0,95–1,97)
≥67	2,44 (1,94–3,09)	2,61 (1,88–3,63)	2,25 (1,60–3,15)	2,10 (1,65–2,67)	2,19 (1,56–3,10)	1,98 (1,39–2,81)
eGFR (mL/min), rif. ≥60						
45–59,9	0,73 (0,60–0,88)	0,78 (0,59–1,02)	0,71 (0,55–0,93)	0,79 (0,65–0,96)	0,85 (0,65–1,12)	0,79 (0,60–1,04)
30–44,9	0,89 (0,72–1,09)	0,94 (0,70–1,27)	0,85 (0,63–1,14)	0,92 (0,74–1,13)	0,94 (0,70–1,27)	0,92 (0,68–1,24)
<30	1,06 (0,83–1,36)	1,46 (1,03–2,08)	0,87 (0,61–1,23)	1,03 (0,80–1,33)	1,31 (0,91–1,90)	0,90 (0,63–1,28)

Modello 1: aggiustato per età, sesso, comorbidità, fragilità e polifarmacoterapia. Modello 2: Modello 1 con ulteriore aggiustamento per albumina, NLR, AST, ALT, emoglobina, piastrine, leucociti e glicemia. HR, hazard ratio; IC 95%, intervallo di confidenza al 95%; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata.

L'analisi mediante spline cubiche ristrette ha permesso di approfondire l'effetto della funzione renale sull'associazione tra incremento di sNfL e mortalità. Nell'intera popolazione, il valore prognostico di sNfL risultava maggiore nei pazienti con funzione renale conservata o moderatamente ridotta, mentre si attenuava progressivamente per valori di eGFR inferiori a circa 20 mL/min, con l'hazard ratio che tendeva ad avvicinarsi a 1 (**Figura 8**).

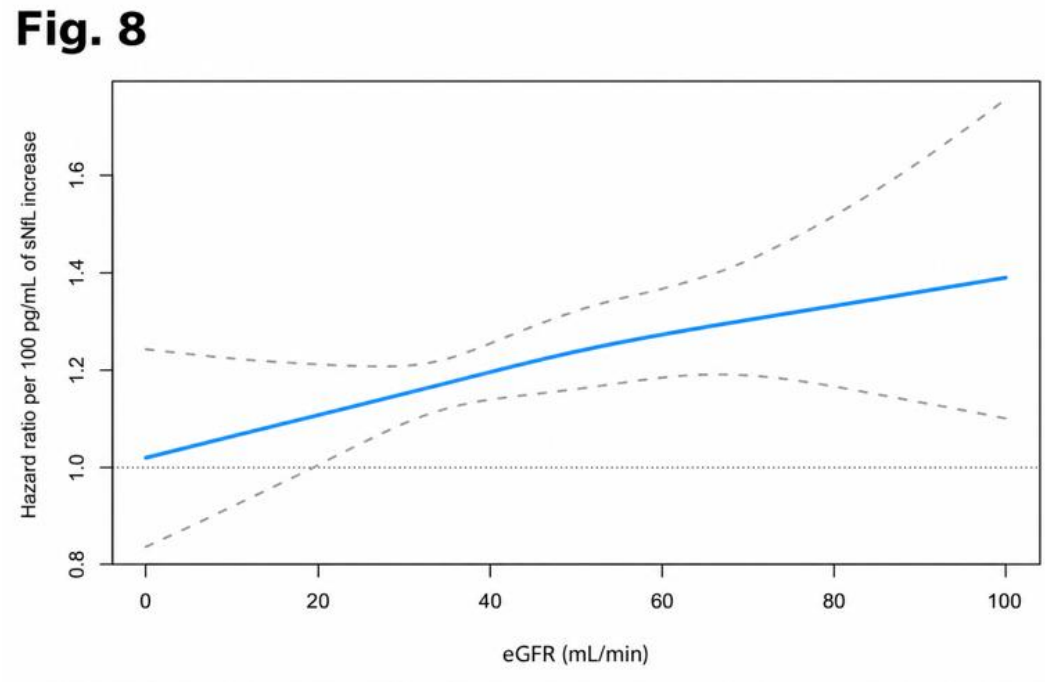


Figura 8. *Relazione tra eGFR e hazard ratio di mortalità associato a un incremento di 100 pg/mL di sNfL nell'intera popolazione. La linea continua rappresenta la stima dell'HR, le linee tratteggiate i relativi intervalli di confidenza al 95% e la linea orizzontale HR=1 il riferimento di assenza di incremento del rischio.*

Nei pazienti **senza deterioramento cognitivo**, l'associazione tra sNfL e mortalità persisteva anche in presenza di una marcata riduzione della funzione renale, attenuandosi soltanto in corrispondenza di valori di eGFR prossimi a 10 mL/min (**Figura 9**).

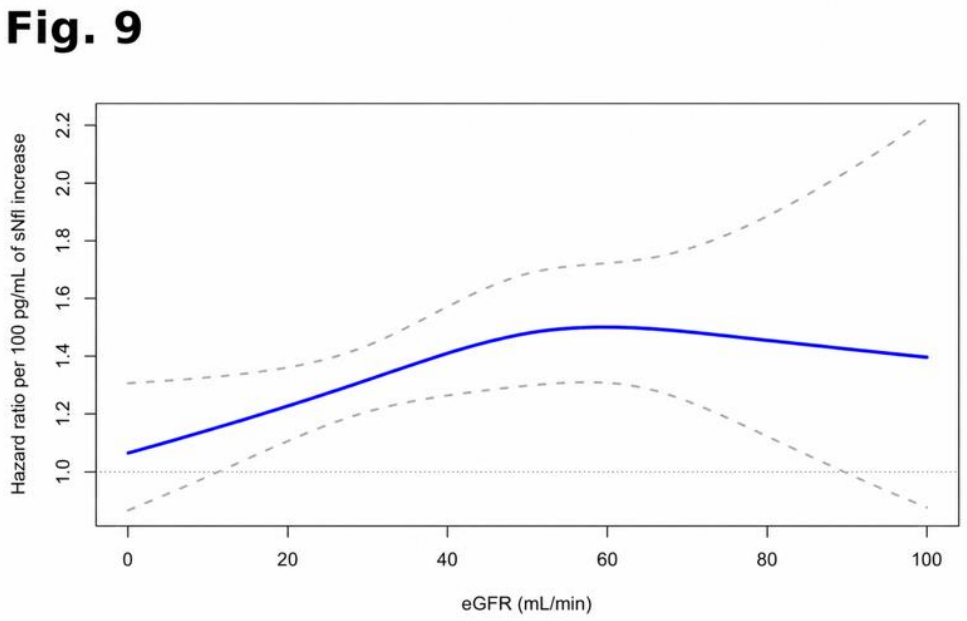


Figura 9. *Relazione tra eGFR e hazard ratio di mortalità associato a un incremento di 100 pg/mL di sNfL nei pazienti senza deterioramento cognitivo. La linea continua rappresenta la stima dell'HR e le linee tratteggiate i relativi intervalli di confidenza al 95%.*

Nei pazienti **con deterioramento cognitivo**, l'associazione risultava invece attenuata più precocemente, fino a perdere rilevanza in corrispondenza di valori di eGFR di circa 35 mL/min (**Figura 10**).

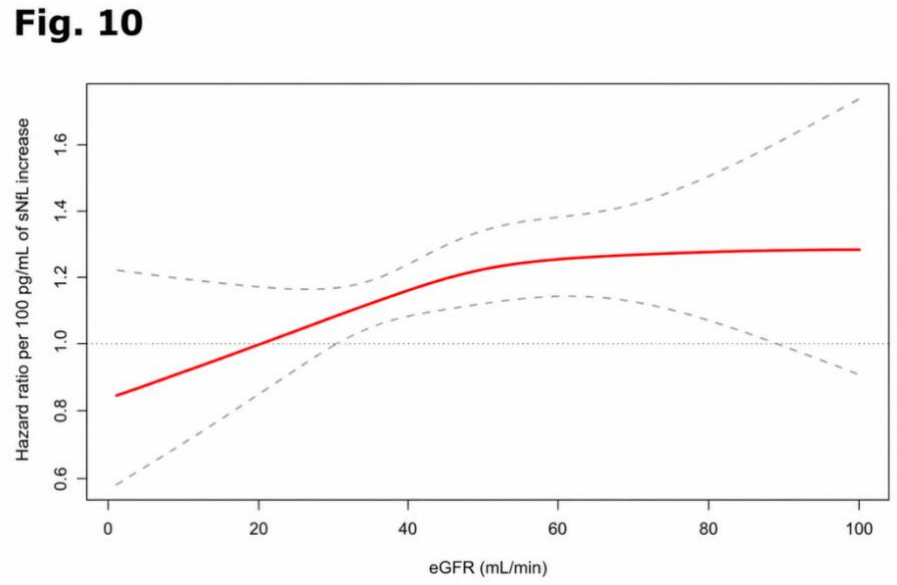


Figura 10. *Relazione tra eGFR e hazard ratio di mortalità associato a un incremento di 100 pg/mL di sNfL nei pazienti con deterioramento cognitivo. La linea continua rappresenta la stima dell'HR e le linee tratteggiate i relativi intervalli di confidenza al 95%.*

5. DISCUSSIONE

Il presente studio ha valutato il comportamento della catena leggera dei neurofilamenti sierica (serum Neurofilament light chain, sNfL) in tre coorti italiane indipendenti, approfondendone la relazione con l'età, la mortalità a lungo termine, lo stato cognitivo e la funzione renale. Il risultato principale è rappresentato dall'associazione tra concentrazioni elevate di sNfL e maggiore rischio di mortalità per tutte le cause nella popolazione geriatrica ospedalizzata. Tale associazione permane anche dopo l'aggiustamento per numerosi fattori clinici e laboratoristici, suggerendo che sNfL possa fornire informazioni prognostiche non completamente sovrapponibili a quelle offerte dai tradizionali indicatori di rischio.

La NfL è una proteina strutturale particolarmente espressa negli assoni mielinizzati di grosso calibro. In presenza di danno neuroassonale viene rilasciata nei fluidi extracellulari e può essere rilevata dapprima nel liquido cerebrospinale e successivamente nel sangue. Lo sviluppo di metodiche immunometriche ultrasensibili ha reso possibile la sua quantificazione affidabile a livello sierico e plasmatico, favorendone l'impiego come biomarcatore minimamente invasivo. È tuttavia importante sottolineare come NfL rappresenti un indicatore sensibile di danno neuroassonale, ma non sia specifica per una determinata patologia: concentrazioni elevate possono essere osservate in numerose condizioni neurologiche, neurodegenerative, cerebrovascolari, infiammatorie e traumatiche. Gaetani et al. hanno sottolineato proprio questa natura trasversale del biomarcatore, il cui significato clinico dipende necessariamente dal contesto nel quale viene misurato (Gaetani, Blennow et al. 2019).

5.1 sNfL e invecchiamento

Uno dei risultati più evidenti del presente studio è il progressivo aumento delle concentrazioni di sNfL con l'avanzare dell'età, osservato in tutte e tre le coorti. Tale dato è coerente con le evidenze disponibili in letteratura. Studi condotti in popolazioni neurologicamente sane hanno infatti documentato una relazione marcata tra età e concentrazioni circolanti di NfL. Khalil et al., studiando soggetti anziani senza patologie

neurologiche manifeste, hanno dimostrato che l'incremento di sNfL associato all'età si accompagna anche a modificazioni strutturali cerebrali caratteristiche dell'invecchiamento (Khalil, Pirpamer et al. 2020).

La rilevanza dell'età nell'interpretazione del biomarcatore è stata ulteriormente confermata dalla definizione di intervalli di riferimento specifici per fascia anagrafica. Simrén et al., analizzando individui neurologicamente sani di età compresa tra 5 e 90 anni, hanno osservato un incremento progressivamente più rapido di NfL nel corso della vita, proponendo limiti superiori di riferimento crescenti con l'età (Simren, Andreasson et al. 2022). Analogamente, Hviid et al. hanno descritto un incremento delle concentrazioni sieriche di NfL di circa il 2,9% per anno di età, evidenziando la necessità di interpretare il valore del biomarcatore attraverso intervalli di riferimento stratificati per età (Hviid, Knudsen et al. 2020).

L'aumento di sNfL osservato con l'invecchiamento non deve tuttavia essere interpretato automaticamente come espressione di una specifica patologia neurodegenerativa. Il normale invecchiamento è accompagnato da alterazioni della sostanza bianca, perdita assonale subclinica, modificazioni vascolari e riduzione della capacità di compenso del sistema nervoso, tutti fenomeni potenzialmente in grado di contribuire all'aumento delle concentrazioni circolanti di NfL. In questo senso, il biomarcatore potrebbe riflettere il continuum esistente tra invecchiamento fisiologico, danno neuroassonale subclinico e manifestazione clinica di malattia.

Il confronto tra le tre coorti del presente studio fornisce un elemento ulteriore. Sebbene l'incremento con l'età fosse presente in tutte le popolazioni, nei pazienti geriatrici ospedalizzati la traiettoria risultava significativamente più ripida e le concentrazioni di sNfL erano superiori rispetto ai soggetti residenti in comunità. Tale differenza appare particolarmente rilevante considerando che una delle coorti comunitarie presentava un'età mediana addirittura superiore a quella della coorte ospedalizzata. L'età cronologica non sembra pertanto sufficiente, da sola, a spiegare le differenze osservate.

Una possibile interpretazione è che le concentrazioni di sNfL riflettano anche la maggiore vulnerabilità biologica dei pazienti ricoverati. La popolazione geriatrica ospedalizzata è

infatti generalmente caratterizzata da multimorbidità, fragilità, disabilità e minore riserva fisiologica. Nel presente studio i livelli di sNfL erano positivamente correlati sia con il Frailty Index sia con il Charlson Comorbidity Index, rafforzando l'ipotesi di una relazione tra danno neuroassonale e complessiva vulnerabilità dell'organismo.

La letteratura recente offre alcuni dati a sostegno di questa interpretazione, pur senza consentire ancora di considerare sNfL un biomarcatore specifico di fragilità. In un'analisi della popolazione NHANES, Yang et al. hanno riscontrato un'associazione positiva tra Frailty Index e concentrazioni di sNfL; lo stesso studio ha inoltre evidenziato come una parte della relazione tra fragilità e NfL possa essere influenzata dalla funzione renale (Yang, Huang et al. 2024). Questo aspetto è particolarmente pertinente ai risultati del presente lavoro, nel quale fragilità, sNfL e funzione renale risultano strettamente interconnesse.

È quindi plausibile considerare sNfL non come un biomarcatore diretto dell'invecchiamento biologico in senso stretto, ma come un indicatore di danno neuroassonale che, nella persona anziana, può integrare gli effetti cumulativi di età, patologie vascolari, compromissione sistemica, fragilità e processi neurodegenerativi.

5.2 sNfL e mortalità a lungo termine

Il risultato di maggiore rilevanza clinica del presente studio riguarda l'associazione tra sNfL e mortalità per tutte le cause. I pazienti deceduti durante il follow-up presentavano concentrazioni mediane di sNfL nettamente superiori rispetto ai sopravvissuti. Inoltre, la stratificazione in tre categorie ha mostrato una progressiva riduzione della sopravvivenza all'aumentare delle concentrazioni del biomarcatore, delineando un andamento compatibile con una relazione dose-risposta.

In particolare, concentrazioni ≥67 pg/mL erano associate a un rischio di mortalità circa doppio rispetto ai valori <40 pg/mL anche nel modello multivariato maggiormente aggiustato. La persistenza dell'associazione dopo correzione per età, sesso, comorbidità, fragilità, polifarmacoterapia e numerosi parametri laboratoristici suggerisce che sNfL possa

intercettare una componente di rischio non completamente rappresentata dalle variabili cliniche tradizionali.

Questo risultato trova riscontro in diversi studi di popolazione. Nel MEMO study, Rübsamen et al. hanno valutato 385 soggetti di età ≥65 anni senza una patologia neurologica predefinita e hanno osservato un'associazione indipendente tra sNfL e mortalità per tutte le cause. Gli autori hanno inoltre evidenziato una relazione tra NfL, performance neuropsicologica e alterazioni strutturali cerebrali, suggerendo l'esistenza di un continuum tra invecchiamento, patologia neurologica subclinica e malattia manifesta (Rubsamen, Maceski et al. 2021).

Risultati analoghi sono stati ottenuti nella popolazione generale statunitense. Ciardullo et al., analizzando 2.071 partecipanti del National Health and Nutrition Examination Survey, hanno osservato che concentrazioni più elevate di sNfL erano associate a un incremento significativo della mortalità per tutte le cause anche dopo correzione per fattori demografici, malattia renale cronica, diabete, fumo e patologie cardiovascolari (Ciardullo, Muraca et al. 2023).

Più recentemente, Beydoun et al. hanno confermato tale associazione in un campione nazionale statunitense, mostrando che l'incremento di sNfL conservava un significativo valore prognostico anche dopo l'inclusione di fattori legati allo stile di vita e al profilo cardiometabolico (Beydoun, Noren Hooten et al. 2024).

Nel loro insieme, questi dati rafforzano i risultati del presente studio, ma non consentono di concludere che NfL svolga un ruolo causale nella mortalità. È più probabile che concentrazioni elevate rappresentino la conseguenza o il segnale di processi patologici sottostanti associati, a loro volta, a un aumento del rischio di morte.

La capacità prognostica di sNfL potrebbe quindi derivare dalla sua natura di biomarcatore integrato. Un danno assonale può essere conseguenza non soltanto di malattie neurodegenerative manifeste, ma anche di patologia cerebrovascolare, infiammazione sistemica, alterazioni metaboliche e altre condizioni associate all'invecchiamento. In una popolazione geriatrica complessa, la sommatoria di questi processi potrebbe tradursi in

concentrazioni di sNfL progressivamente più elevate e, contemporaneamente, in una maggiore vulnerabilità agli outcome avversi.

5.3 Relazione tra sNfL e funzione cognitiva

Un ulteriore risultato rilevante riguarda la funzione cognitiva. Nel presente studio i pazienti con deterioramento cognitivo presentavano concentrazioni di sNfL significativamente superiori rispetto ai soggetti cognitivamente integri. Inoltre, livelli ≥67 pg/mL erano associati a una probabilità circa doppia di deterioramento cognitivo rispetto a valori <40 pg/mL.

Tale associazione è coerente con la natura biologica di NfL quale indicatore di danno assonale e con numerosi studi longitudinali condotti nella popolazione anziana. Rajan et al., in una coorte di popolazione, hanno osservato che concentrazioni sieriche elevate di NfL erano associate a un più rapido declino cognitivo nel corso del follow-up e potevano precedere di diversi anni la comparsa clinica della malattia di Alzheimer (Rajan, Aggarwal et al. 2020).

Analogamente, Desai et al. hanno dimostrato in oltre 1.100 anziani che concentrazioni elevate di sNfL erano associate a una maggiore velocità di declino cognitivo nel tempo, sottolineando il possibile ruolo del biomarcatore nell'identificazione di individui a rischio prima della comparsa di un deterioramento clinicamente avanzato (Desai, Dhana et al. 2022).

Un ulteriore contributo deriva dal Rotterdam Study, nel quale van Arendonk et al. hanno analizzato 4.705 soggetti senza demenza, osservando che maggiori concentrazioni plasmatiche di NfL erano associate a una peggiore performance cognitiva e a un maggiore carico di alterazioni della sostanza bianca cerebrale. L'associazione era presente anche in soggetti privi di demenza clinicamente manifesta, suggerendo che NfL possa identificare una componente di danno neuroassonale già nelle fasi precliniche (van Arendonk, Wolters et al. 2024).

Queste evidenze risultano particolarmente utili nell'interpretazione del presente studio. I pazienti con deterioramento cognitivo e concentrazioni di sNfL ≥67 pg/mL presentavano

infatti la sopravvivenza meno favorevole. Tuttavia, livelli elevati di sNfL mantenevano una relazione con la mortalità anche nei soggetti senza deterioramento cognitivo.

Quest'ultimo dato è di particolare interesse, perché suggerisce che il significato prognostico del biomarcatore non sia semplicemente una conseguenza della presenza di demenza o deterioramento cognitivo manifesto. Nei pazienti cognitivamente integri, un'elevata sNfL potrebbe riflettere un danno neuroassonale subclinico o un burden sistemico ancora non tradotto in deficit cognitivo evidente. In questo gruppo il biomarcatore potrebbe quindi contribuire a identificare una popolazione apparentemente meno compromessa dal punto di vista neurologico ma caratterizzata da una maggiore vulnerabilità biologica.

Occorre tuttavia ricordare che NfL non consente di definire l'eziologia del deficit cognitivo. Concentrazioni elevate possono accompagnare differenti processi neurodegenerativi e cerebrovascolari e non sono specifiche della malattia di Alzheimer. Il biomarcatore deve pertanto essere interpretato insieme al quadro clinico e, quando indicato, ad altri biomarcatori e agli esami strumentali.

5.4 Il ruolo della funzione renale

La funzione renale rappresenta probabilmente uno degli aspetti più importanti per la futura applicazione clinica di sNfL nella popolazione geriatrica. Nel presente studio, i pazienti deceduti presentavano valori di eGFR inferiori rispetto ai sopravvissuti e una grave compromissione renale era nettamente più frequente tra i soggetti deceduti.

L'analisi mediante spline ha inoltre dimostrato che il valore prognostico di sNfL non è costante lungo tutto lo spettro della funzione renale. In presenza di eGFR fortemente ridotto, l'associazione tra incremento di sNfL e mortalità tendeva infatti ad attenuarsi. Tale fenomeno era particolarmente evidente per valori di eGFR inferiori a circa 20 mL/min nell'intera popolazione.

L'influenza della funzione renale sulle concentrazioni circolanti di NfL è ormai documentata. Akamine et al. hanno dimostrato in soggetti anziani una correlazione significativa tra NfL ematica e creatinina, persistente anche dopo aggiustamento per età, sesso e BMI, suggerendo

che la funzione renale debba essere considerata nella valutazione del biomarcatore (Akamine, Marutani et al. 2020).

In una coorte di oltre 2.200 pazienti anziani con fibrillazione atriale, Polymeris et al. hanno inoltre osservato un'associazione inversa e non lineare tra eGFR e sNfL. L'inclusione congiunta di età e funzione renale spiegava una quota sostanziale della variabilità delle concentrazioni di sNfL, confermando la necessità di considerare entrambi i fattori nella sua interpretazione (Polymeris, Helfenstein et al. 2022).

È tuttavia opportuno evitare di attribuire con certezza tale fenomeno esclusivamente a una riduzione della clearance renale. Sebbene una minore eliminazione della proteina o dei suoi frammenti rappresenti un meccanismo plausibile, l'associazione potrebbe dipendere anche dal maggiore burden vascolare e sistemico che accompagna la malattia renale cronica. Allo stato attuale, la letteratura dimostra con maggiore solidità l'associazione tra riduzione dell'eGFR e aumento di sNfL rispetto al preciso meccanismo biologico responsabile.

I dati del presente studio aggiungono inoltre un elemento ulteriore, evidenziando un'interazione tra funzione renale e stato cognitivo. Nei pazienti cognitivamente integri, il valore prognostico di sNfL persisteva fino a valori di eGFR estremamente bassi, prossimi a 10 mL/min. Nei pazienti con deterioramento cognitivo, invece, l'associazione tendeva ad attenuarsi già per valori inferiori a circa 35 mL/min.

Una possibile interpretazione è che nei soggetti con deterioramento cognitivo esistano contemporaneamente più determinanti in grado di aumentare NfL — danno neuroassonale, patologia cerebrale, età e riduzione della funzione renale — diminuendo progressivamente la capacità del singolo valore sierico di discriminare il rischio di mortalità. Nei pazienti cognitivamente integri, al contrario, un'elevata concentrazione di sNfL potrebbe mantenere una maggiore capacità di identificare un danno biologico subclinico.

Tale interpretazione rimane comunque ipotetica e necessita di conferma in studi prospettici specificamente disegnati per analizzare questa interazione.

5.5 Implicazioni cliniche

Nel complesso, i risultati suggeriscono che sNfL possa essere considerato un biomarcatore potenzialmente utile nella caratterizzazione prognostica del paziente geriatrico. Il principale vantaggio è rappresentato dalla possibilità di misurarlo nel sangue attraverso un prelievo periferico, rendendolo notevolmente più accessibile rispetto al dosaggio nel liquido cerebrospinale.

La prospettiva più plausibile non è tuttavia quella di utilizzare sNfL come test isolato. Il suo significato appare strettamente dipendente da età, stato cognitivo, funzione renale e condizioni cliniche generali. L'eventuale applicazione nella pratica geriatrica dovrebbe quindi inserirsi all'interno di una valutazione multidimensionale, integrando il biomarcatore con fragilità, multimorbidità, funzione cognitiva, stato funzionale e parametri laboratoristici.

Questo aspetto assume particolare rilevanza considerando l'ampia variabilità delle concentrazioni di NfL nelle fasce di età più avanzate. Gli intervalli di riferimento della popolazione generale non possono essere applicati in maniera indiscriminata al paziente geriatrico ospedalizzato, nel quale molteplici condizioni concomitanti possono determinare un aumento del biomarcatore indipendentemente dalla presenza di una specifica malattia neurodegenerativa.

Più che un valore soglia universale, potrebbe quindi essere utile sviluppare modelli di interpretazione che tengano conto dell'età e della funzione renale e, in prospettiva, valutare la variazione intraindividuale di sNfL nel tempo. Una misurazione longitudinale potrebbe risultare maggiormente informativa rispetto a una singola determinazione, soprattutto per distinguere un valore cronicamente elevato da un incremento progressivo associato a un deterioramento clinico.

5.6 Punti di forza e limiti

Tra i principali punti di forza dello studio rientrano innanzitutto la numerosità della coorte geriatrica ospedalizzata e la disponibilità di due popolazioni indipendenti residenti in comunità utilizzate per il confronto delle traiettorie correlate all'età. Questo ha consentito di

evidenziare che l'aumento di sNfL osservato nella popolazione ospedalizzata non è spiegabile semplicemente dalla maggiore età.

Un ulteriore punto di forza è rappresentato dalla lunga durata del follow-up, che ha permesso di valutare la mortalità a lungo termine. La disponibilità di una caratterizzazione clinica multidimensionale ha inoltre consentito di correggere le analisi per numerosi potenziali fattori confondenti, tra cui fragilità, comorbidità, polifarmacoterapia e diversi parametri laboratoristici.

Lo studio presenta tuttavia alcune limitazioni. In primo luogo, il disegno osservazionale retrospettivo non consente di stabilire una relazione causale tra aumento di sNfL e mortalità. Le concentrazioni elevate devono essere considerate associate all'outcome e non necessariamente responsabili di esso.

In secondo luogo, la valutazione cognitiva non è stata effettuata mediante lo stesso strumento nelle tre coorti. La CPS è stata utilizzata nella popolazione ospedalizzata, mentre nelle coorti residenti in comunità è stato impiegato il MMSE. Sebbene entrambi consentano di identificare una compromissione cognitiva, le differenze metodologiche limitano la completa comparabilità tra le popolazioni.

Un'altra limitazione deriva dall'utilizzo di una singola determinazione di sNfL. Le concentrazioni del biomarcatore possono infatti variare nel tempo e una valutazione longitudinale avrebbe consentito di stabilire se la traiettoria individuale di sNfL presenti un valore prognostico superiore rispetto al singolo valore basale.

Deve inoltre essere considerata la possibile presenza di fattori confondenti residui. In una popolazione geriatrica complessa, condizioni cerebrovascolari subcliniche, patologie neurologiche non ancora diagnosticate, processi infiammatori e altre comorbidità possono contribuire sia all'aumento di sNfL sia alla mortalità.

Infine, i cut-off identificati nel presente studio (<40, 40–66 e ≥67 pg/mL) sono stati derivati dalla popolazione analizzata e non devono essere considerati automaticamente applicabili ad

altre popolazioni o a differenti piattaforme analitiche. Sarà necessaria una validazione esterna prima di ipotizzarne un utilizzo clinico routinario.

5.7 Prospettive future

Ulteriori studi prospettici saranno necessari per confermare il valore prognostico indipendente di sNfL in popolazioni geriatriche differenti e per definire in maniera più precisa l'effetto della funzione renale sulla sua interpretazione.

Un aspetto di particolare interesse sarà la valutazione longitudinale del biomarcatore. Comprendere se l'incremento di sNfL nel tempo anticipi il deterioramento cognitivo, funzionale o clinico potrebbe risultare più informativo rispetto all'impiego di un singolo valore assoluto.

Sarà inoltre importante verificare se l'aggiunta di sNfL a modelli prognostici già comprendenti età, fragilità, comorbidità, funzione cognitiva e parametri di laboratorio determini un miglioramento clinicamente significativo della capacità discriminativa e della riclassificazione del rischio. Il fatto che un biomarcatore presenti un'associazione statisticamente indipendente con la mortalità non implica infatti automaticamente che la sua introduzione nella pratica clinica migliori il processo decisionale.

In questa prospettiva, il valore di sNfL potrebbe risiedere soprattutto nella sua integrazione con la valutazione geriatrica multidimensionale, piuttosto che nella sostituzione degli strumenti clinici già disponibili.

Nel complesso, i risultati del presente studio ampliano le evidenze sul significato di sNfL al di fuori delle patologie neurologiche definite. Il biomarcatore appare strettamente associato all'invecchiamento, alla compromissione cognitiva e alla mortalità a lungo termine, ma la sua interpretazione è significativamente influenzata dalla funzione renale. I dati supportano pertanto l'ipotesi che sNfL possa rappresentare un indicatore della vulnerabilità neurobiologica del paziente anziano, la cui utilità prognostica deve essere interpretata nel contesto dello stato clinico complessivo e non come parametro isolato.

6. CONCLUSIONI

Il presente studio ha approfondito il ruolo della catena leggera dei neurofilamenti sierica (serum Neurofilament light chain, sNfL) nel contesto dell'invecchiamento, valutandone l'associazione con l'età, il deterioramento cognitivo, la funzione renale e, soprattutto, la mortalità a lungo termine nella popolazione geriatrica.

L'analisi condotta nelle tre coorti italiane indipendenti ha evidenziato un progressivo incremento dei livelli di sNfL con l'avanzare dell'età. Tale andamento è risultato presente sia nei pazienti ospedalizzati sia nei soggetti residenti in comunità, confermando la stretta relazione tra concentrazioni circolanti di NfL e processo di invecchiamento. Tuttavia, l'incremento è risultato significativamente più marcato nella popolazione geriatrica ospedalizzata, che presentava livelli di sNfL superiori rispetto alle coorti comunitarie.

Questo dato assume particolare rilevanza poiché suggerisce che l'aumento di sNfL non possa essere interpretato esclusivamente come conseguenza dell'età cronologica. Le maggiori concentrazioni osservate nei pazienti ospedalizzati potrebbero infatti riflettere una condizione di maggiore vulnerabilità clinica e biologica, caratterizzata da un più elevato carico di comorbidità, fragilità, compromissione funzionale e alterazioni cognitive. In questa prospettiva, sNfL potrebbe rappresentare non soltanto un indicatore di danno neuroassonale, ma anche un biomarcatore in grado di fornire informazioni sullo stato complessivo di salute dell'individuo anziano.

Il principale risultato dello studio riguarda l'associazione tra sNfL e mortalità per tutte le cause. Durante il follow-up a lungo termine, i pazienti deceduti presentavano concentrazioni di sNfL nettamente superiori rispetto ai sopravvissuti. Inoltre, la suddivisione dei pazienti in differenti categorie di concentrazione ha evidenziato una progressiva riduzione della sopravvivenza all'aumentare dei livelli del biomarcatore, delineando una relazione dose-risposta.

In particolare, i pazienti con concentrazioni di sNfL ≥67 pg/mL presentavano un rischio di mortalità significativamente superiore rispetto ai soggetti con valori <40 pg/mL. Tale

associazione rimaneva significativa anche dopo l'aggiustamento per numerose variabili potenzialmente confondenti, comprendenti età, sesso, fragilità, carico di comorbidità, polifarmacoterapia e principali parametri laboratoristici. Nel modello maggiormente aggiustato, concentrazioni di sNfL ≥67 pg/mL risultavano associate a un rischio di mortalità circa doppio rispetto alla categoria con livelli più bassi (HR=2,10; IC 95%: 1,65–2,67).

Questi risultati supportano il possibile ruolo di sNfL come biomarcatore prognostico nella popolazione geriatrica ospedalizzata. La sua capacità di mantenere un'associazione con la mortalità anche dopo la correzione per numerosi indicatori clinici tradizionali suggerisce che il biomarcatore possa intercettare aspetti della vulnerabilità biologica non completamente rappresentati dalla sola valutazione di età, comorbidità o fragilità.

Un ulteriore elemento emerso dallo studio è rappresentato dalla relazione tra sNfL e stato cognitivo. I pazienti con deterioramento cognitivo presentavano concentrazioni significativamente superiori rispetto ai soggetti cognitivamente integri. Inoltre, valori di sNfL ≥67 pg/mL risultavano associati a una maggiore probabilità di compromissione cognitiva, confermando la relazione tra incremento del biomarcatore e danno neuroassonale.

L'analisi congiunta di stato cognitivo e concentrazioni di sNfL ha evidenziato che i pazienti caratterizzati contemporaneamente da deterioramento cognitivo e livelli elevati del biomarcatore presentavano la peggiore sopravvivenza. Tuttavia, un aspetto particolarmente rilevante è rappresentato dal mantenimento dell'associazione tra sNfL e mortalità anche nei pazienti senza deterioramento cognitivo. Questo risultato suggerisce che l'aumento di sNfL possa identificare processi patologici o condizioni di vulnerabilità già presenti prima della comparsa di una compromissione cognitiva clinicamente manifesta.

Il significato prognostico di sNfL deve tuttavia essere interpretato considerando attentamente la funzione renale. Lo studio ha infatti evidenziato una relazione tra riduzione dell'eGFR e aumento delle concentrazioni del biomarcatore. Nei pazienti con grave compromissione renale, il valore predittivo di sNfL nei confronti della mortalità risultava progressivamente attenuato, fino a ridursi in maniera rilevante per valori di eGFR particolarmente bassi.

Questo dato rappresenta un elemento fondamentale per un eventuale futuro utilizzo clinico del biomarcatore. La compromissione della funzione renale può infatti contribuire all'accumulo di NfL nel circolo ematico e rendere più difficile distinguere la quota di incremento attribuibile al danno neuroassonale da quella correlata alla ridotta eliminazione del biomarcatore. La valutazione dei livelli di sNfL dovrebbe pertanto essere sempre accompagnata dall'analisi della funzione renale, soprattutto nella popolazione geriatrica, nella quale la riduzione dell'eGFR è particolarmente frequente.

L'interazione tra funzione renale e stato cognitivo ha ulteriormente evidenziato la complessità del significato prognostico di sNfL. Nei pazienti senza deterioramento cognitivo, il biomarcatore manteneva la propria associazione con la mortalità anche in presenza di una marcata compromissione della funzione renale. Nei pazienti con deterioramento cognitivo, al contrario, il valore prognostico tendeva ad attenuarsi a livelli di eGFR meno estremi. Questo risultato conferma la necessità di evitare un'interpretazione isolata del dato laboratoristico e di considerarlo all'interno del quadro clinico complessivo del paziente.

Nel loro insieme, i risultati dello studio suggeriscono quindi che sNfL possa rappresentare un biomarcatore capace di integrare differenti dimensioni dell'invecchiamento. Pur essendo tradizionalmente considerato un indicatore di danno neuroassonale, il suo aumento nella popolazione geriatrica sembra associarsi anche a condizioni più ampie di vulnerabilità, comprendenti fragilità, multimorbidità, compromissione cognitiva e aumentato rischio di mortalità.

Dal punto di vista clinico, un aspetto particolarmente interessante è rappresentato dalla possibilità di determinare sNfL attraverso un semplice campione di sangue. Rispetto alla misurazione nel liquido cerebrospinale, il dosaggio sierico costituisce infatti un approccio minimamente invasivo e potenzialmente più facilmente applicabile nella popolazione anziana. In futuro, sNfL potrebbe pertanto contribuire alla stratificazione prognostica del paziente geriatrico, soprattutto se integrato con gli strumenti già utilizzati nella valutazione multidimensionale.

I risultati ottenuti non supportano tuttavia un impiego di sNfL come parametro isolato. Età, fragilità, stato funzionale, comorbidità, funzione cognitiva e funzione renale rimangono elementi indispensabili nella valutazione del paziente anziano. Il possibile valore aggiunto di sNfL potrebbe risiedere proprio nella sua integrazione con tali informazioni, contribuendo a identificare soggetti caratterizzati da una maggiore vulnerabilità biologica e da un rischio più elevato di outcome sfavorevoli.

Lo studio presenta diversi punti di forza, tra cui l'elevata numerosità della principale coorte geriatrica ospedalizzata, il confronto con due popolazioni indipendenti residenti in comunità e la disponibilità di un follow-up prolungato. L'analisi multivariata ha inoltre consentito di valutare il ruolo di sNfL tenendo conto di numerosi fattori clinici e laboratoristici potenzialmente confondenti.

Allo stesso tempo, i risultati devono essere interpretati considerando i limiti legati alla natura osservazionale e retrospettiva dello studio. Tale disegno consente di identificare associazioni, ma non permette di stabilire un rapporto causale tra aumento delle concentrazioni di sNfL e mortalità. Inoltre, l'impiego di differenti strumenti per la valutazione cognitiva nelle tre coorti limita parzialmente la comparabilità diretta delle popolazioni e non può essere esclusa la presenza di ulteriori fattori confondenti non misurati.

Saranno quindi necessari studi prospettici condotti in popolazioni indipendenti per confermare il valore prognostico di sNfL e definire eventuali valori soglia applicabili nella pratica clinica. Sarà inoltre importante valutare il significato delle variazioni longitudinali del biomarcatore, verificando se l'aumento di sNfL nel tempo possa anticipare il deterioramento clinico, funzionale o cognitivo e fornire informazioni ulteriori rispetto a una singola determinazione.

Ulteriori studi potranno infine chiarire i meccanismi biologici che collegano danno neuroassonale, patologie sistemiche, funzione renale e mortalità, permettendo di comprendere se sNfL debba essere considerato prevalentemente un indicatore di neurodegenerazione o, più ampiamente, un biomarcatore della vulnerabilità biologica associata all'invecchiamento.

In conclusione, i dati del presente studio dimostrano che i livelli sierici di NfL aumentano con l'età e risultano associati in maniera indipendente alla mortalità a lungo termine nella popolazione geriatrica ospedalizzata. L'associazione con il deterioramento cognitivo conferma il legame del biomarcatore con il danno neuroassonale, mentre l'influenza esercitata dalla funzione renale ne sottolinea la complessità interpretativa. sNfL emerge pertanto come un promettente biomarcatore prognostico e di vulnerabilità nell'anziano, il cui futuro utilizzo clinico potrà trovare maggiore significato se inserito all'interno di una valutazione geriatrica multidimensionale e interpretato congiuntamente allo stato cognitivo, alla fragilità, alle comorbidità e alla funzione renale.

7. BIBLIOGRAFIA

Akamine, S., N. Marutani, D. Kanayama, S. Gotoh, R. Maruyama, K. Yanagida, Y. Sakagami, K. Mori, H. Adachi, J. Kozawa, N. Maeda, M. Otsuki, T. Matsuoka, H. Iwahashi, I. Shimomura, M. Ikeda and T. Kudo (2020). "Renal function is associated with blood neurofilament light chain level in older adults." Sci Rep **10**(1): 20350.

Albert, M. S., S. T. DeKosky, D. Dickson, B. Dubois, H. H. Feldman, N. C. Fox, A. Gamst, D. M. Holtzman, W. J. Jagust, R. C. Petersen, P. J. Snyder, M. C. Carrillo, B. Thies and C. H. Phelps (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." Alzheimers Dement **7**(3): 270–279.

Amft, M., M. Ortner, U. Eichenlaub, O. Goldhardt, J. Diehl-Schmid, D. M. Hedderich, I. Yakushev and T. Grimmer (2022). "The cerebrospinal fluid biomarker ratio Abeta42/40 identifies amyloid positron emission tomography positivity better than Abeta42 alone in a heterogeneous memory clinic cohort." Alzheimers Res Ther **14**(1): 60.

Arvanitakis, Z., R. C. Shah and D. A. Bennett (2019). "Diagnosis and Management of Dementia: Review." JAMA **322**(16): 1589–1599.

Ashton, N. J., W. S. Brum, G. Di Molfetta, A. L. Benedet, B. Arslan, E. Jonaitis, R. E. Langhough, K. Cody, R. Wilson, C. M. Carlsson, E. Vanmechelen, L. Montoliu-Gaya, J. Lantero-Rodriguez, N. Rahmouni, C. Tissot, J. Stevenson, S. Servaes, J. Therriault, T. Pascoal, A. Lleo, D. Alcolea, J. Fortea, P. Rosa-Neto, S. Johnson, A. Jeromin, K. Blennow and H. Zetterberg (2024). "Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology." JAMA Neurol **81**(3): 255–263.

Avelino-Silva, T. J., J. M. Farfel, J. A. Curiati, J. R. Amaral, F. Campora and W. Jacob-Filho (2014). "Comprehensive geriatric assessment predicts mortality and adverse outcomes in hospitalized older adults." BMC Geriatr **14**: 129.

Axelsson, T., H. Zetterberg, K. Blennow, B. Arslan, N. J. Ashton, M. Axelsson, M. K. Svensson, A. Saeed and G. Guron (2025). "Plasma concentrations of neurofilament light, p-Tau231 and glial fibrillary acidic protein are elevated in patients with chronic kidney disease and correlate with measured glomerular filtration rate." BMC Nephrol **26**(1): 231.

Bateman, R. J., C. Xiong, T. L. Benzinger, A. M. Fagan, A. Goate, N. C. Fox, D. S. Marcus, N. J. Cairns, X. Xie, T. M. Blazey, D. M. Holtzman, A. Santacruz, V. Buckles, A. Oliver, K. Moulder, P. S. Aisen, B. Ghetti, W. E. Klunk, E. McDade, R. N. Martins, C. L. Masters, R. Mayeux, J. M. Ringman, M. N. Rossor, P. R. Schofield, R. A. Sperling, S. Salloway, J. C. Morris and N. Dominantly Inherited Alzheimer (2012). "Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease." N Engl J Med **367**(9): 795–804.

Bellaver, B., G. Povala, P. C. L. Ferreira, J. P. Ferrari-Souza, D. T. Leffa, F. Z. Lussier, A. L. Benedet, N. J. Ashton, G. Triana-Baltzer, H. C. Kolb, C. Tissot, J. Therriault, S. Servaes, J. Stevenson, N. Rahmouni, O. L. Lopez, D. L. Tudorascu, V. L. Villemagne, M. D. Ikonomovic, S. Gauthier, E. R. Zimmer, H. Zetterberg, K. Blennow, H. J. Aizenstein, W. E. Klunk, B. E. Snitz, P. Maki, R. C. Thurston, A. D. Cohen, M. Ganguli, T. K. Karikari, P. Rosa-Neto and T. A. Pascoal (2023). "Astrocyte reactivity influences amyloid-beta effects on tau pathology in preclinical Alzheimer's disease." Nat Med **29**(7): 1775–1781.

Beydoun, M. A., N. Noren Hooten, M. F. Georgescu, H. A. Beydoun, S. M. Eid, M. T. Fanelli-Kuczmarski, M. K. Evans and A. B. Zonderman (2024). "Serum neurofilament light chain as a prognostic marker of all-cause mortality in a national sample of US adults." Eur J Epidemiol **39**(7): 795–809.

Blennow, K. (2017). "A Review of Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease: Moving from CSF to Blood." Neurol Ther **6**(Suppl 1): 15–24.

Boyle, P. A., L. Yu, R. S. Wilson, S. E. Leurgans, J. A. Schneider and D. A. Bennett (2018). "Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age." Ann Neurol **83**(1): 74–83.

Bruck, C. C., S. S. Mooldijk, L. M. Kuiper, M. L. Sambou, S. Licher, F. Mattace-Raso and F. J. Wolters (2025). "Time to nursing home admission and death in people with dementia: systematic review and meta-analysis." BMJ **388**: e080636.

Bustacchini, S., A. M. Abbatecola, A. R. Bonfigli, C. Chiatti, A. Corsonello, G. Di Stefano, R. Galeazzi, P. Fabbietti, R. Lisa, E. E. Guffanti, M. Provinciali, F. Lattanzio and g. Report-Age study (2015). "The Report-AGE project: a permanent epidemiological observatory to identify clinical and biological markers of health outcomes in elderly hospitalized patients in Italy." Aging Clin Exp Res **27**(6): 893–901.

Calsolaro, V. and P. Edison (2016). "Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions." Alzheimers Dement **12**(6): 719–732.

Chapleau, M., L. Iaccarino, D. Soleimani-Meigooni and G. D. Rabinovici (2022). "The Role of Amyloid PET in Imaging Neurodegenerative Disorders: A Review." J Nucl Med **63**(Suppl 1): 13S–19S.

Ciardullo, S., E. Muraca, E. Bianconi, C. Ronchetti, R. Cannistraci, L. Rossi, S. Perra, F. Zerbini and G. Perseghin (2023). "Serum neurofilament light chain levels are associated with all-cause mortality in the general US population." J Neurol **270**(8): 3830–3838.

Cicognola, C., S. Janelidze, J. Hertze, H. Zetterberg, K. Blennow, N. Mattsson-Carlgren and O. Hansson (2021). "Plasma glial fibrillary acidic protein detects Alzheimer pathology and predicts future conversion to Alzheimer dementia in patients with mild cognitive impairment." Alzheimers Res Ther **13**(1): 68.

Cipriani, G., S. Danti, L. Picchi, A. Nuti and M. D. Fiorino (2020). "Daily functioning and dementia." Dement Neuropsychol **14**(2): 93–102.

Collaborators, G. B. D. D. F. (2022). "Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019." Lancet Public Health **7**(2): e105–e125.

Custodio, N., R. Montesinos, D. Lira, E. Herrera-Perez, Y. Bardales and L. Valeriano-Lorenzo (2017). "Mixed dementia: A review of the evidence." Dement Neuropsychol **11**(4): 364–370.

Desai, P., K. Dhana, C. DeCarli, R. S. Wilson, E. A. McAninch, D. A. Evans and K. B. Rajan (2022). "Examination of Neurofilament Light Chain Serum Concentrations, Physical Activity, and Cognitive Decline in Older Adults." JAMA Netw Open **5**(3): e223596.

DeTure, M. A. and D. W. Dickson (2019). "The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease." Mol Neurodegener **14**(1): 32.

Ellis, G., M. A. Whitehead, D. Robinson, D. O'Neill and P. Langhorne (2011). "Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials." BMJ **343**: d6553.

Escartin, C., E. Galea, A. Lakatos, J. P. O'Callaghan, G. C. Petzold, A. Serrano-Pozo, C. Steinhauser, A. Volterra, G. Carmignoto, A. Agarwal, N. J. Allen, A. Araque, L. Barbeito, A. Barzilai, D. E. Bergles, G. Bonvento, A. M. Butt, W. T. Chen, M. Cohen-Salmon, C. Cunningham, B. Deneen, B. De Strooper, B. Diaz-

Castro, C. Farina, M. Freeman, V. Gallo, J. E. Goldman, S. A. Goldman, M. Gotz, A. Gutierrez, P. G. Haydon, D. H. Heiland, E. M. Hol, M. G. Holt, M. Iino, K. V. Kastanenka, H. Kettenmann, B. S. Khakh, S. Koizumi, C. J. Lee, S. A. Liddelow, B. A. MacVicar, P. Magistretti, A. Messing, A. Mishra, A. V. Molofsky, K. K. Murai, C. M. Norris, S. Okada, S. H. R. Oliet, J. F. Oliveira, A. Panatier, V. Parpura, M. Pekna, M. Pekny, L. Pellerin, G. Perea, B. G. Perez-Nievas, F. W. Pfrieger, K. E. Poskanzer, F. J. Quintana, R. M. Ransohoff, M. Riquelme-Perez, S. Robel, C. R. Rose, J. D. Rothstein, N. Rouach, D. H. Rowitch, A. Semyanov, S. Sirko, H. Sontheimer, R. A. Swanson, J. Vitorica, I. B. Wanner, L. B. Wood, J. Wu, B. Zheng, E. R. Zimmer, R. Zorec, M. V. Sofroniew and A. Verkhratsky (2021). "Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions." Nat Neurosci **24**(3): 312–325.

Evans, S. J., M. Sayers, A. Mitnitski and K. Rockwood (2014). "The risk of adverse outcomes in hospitalized older patients in relation to a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment." Age Ageing **43**(1): 127–132.

Facal, D., A. Maseda, A. X. Pereiro, M. Gandoy-Crego, L. Lorenzo-Lopez, J. Yanguas and J. C. Millan-Calenti (2019). "Cognitive frailty: A conceptual systematic review and an operational proposal for future research." Maturitas **121**: 48–56.

Fick, D. M., M. R. Steis, J. L. Waller and S. K. Inouye (2013). "Delirium superimposed on dementia is associated with prolonged length of stay and poor outcomes in hospitalized older adults." J Hosp Med **8**(9): 500–505.

Fogg, C., P. Meredith, J. Bridges, G. P. Gould and P. Griffiths (2017). "The relationship between cognitive impairment, mortality and discharge characteristics in a large cohort of older adults with unscheduled admissions to an acute hospital: a retrospective observational study." Age Ageing **46**(5): 794–801.

Gaetani, L., K. Blennow, P. Calabresi, M. Di Filippo, L. Parnetti and H. Zetterberg (2019). "Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders." J Neurol Neurosurg Psychiatry **90**(8): 870–881.

Gallego-Gonzalez, E., J. Mayordomo-Cava, M. T. Vidan, M. I. Valades-Malagon, J. A. Serra-Rexach and J. Ortiz-Alonso (2022). "Functional trajectories associated with acute illness and hospitalization in oldest old patients: Impact on mortality." Front Physiol **13**: 937115.

Gorno-Tempini, M. L., A. E. Hillis, S. Weintraub, A. Kertesz, M. Mendez, S. F. Cappa, J. M. Ogar, J. D. Rohrer, S. Black, B. F. Boeve, F. Manes, N. F. Dronkers, R. Vandenberghe, K. Rascovsky, K. Patterson, B. L. Miller, D. S. Knopman, J. R. Hodges, M. M. Mesulam and M. Grossman (2011). "Classification of primary progressive aphasia and its variants." Neurology **76**(11): 1006–1014.

Han, Q. Y. C., N. G. Rodrigues, P. Klainin-Yobas, G. Haugan and X. V. Wu (2022). "Prevalence, Risk Factors, and Impact of Delirium on Hospitalized Older Adults With Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis." J Am Med Dir Assoc **23**(1): 23–32 e27.

Hansson, O., K. Blennow, H. Zetterberg and J. Dage (2023). "Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials." Nat Aging **3**(5): 506–519.

Hartley, P., N. Gibbins, A. Saunders, K. Alexander, E. Conroy, R. Dixon, J. Lang, J. Luckett, T. Luddington and R. Romero-Ortuno (2017). "The association between cognitive impairment and functional outcome in hospitalised older patients: a systematic review and meta-analysis." Age Ageing **46**(4): 559–567.

He, L., P. de Souto Barreto, G. Aggarwal, A. D. Nguyen, J. E. Morley, Y. Li, R. J. Bateman, B. Vellas and M. D. Group (2020). "Plasma Abeta and neurofilament light chain are associated with cognitive and physical function decline in non-dementia older adults." Alzheimers Res Ther **12**(1): 128.

He, L., J. E. Morley, G. Aggarwal, A. D. Nguyen, B. Vellas, P. de Souto Barreto and M. D. Group (2021). "Plasma neurofilament light chain is associated with cognitive decline in non-dementia older adults." Sci Rep **11**(1): 13394.

Heneka, M. T., M. J. Carson, J. El Khoury, G. E. Landreth, F. Brosseron, D. L. Feinstein, A. H. Jacobs, T. Wyss-Coray, J. Vitorica, R. M. Ransohoff, K. Herrup, S. A. Frautschy, B. Finsen, G. C. Brown, A. Verkhratsky, K. Yamanaka, J. Koistinaho, E. Latz, A. Halle, G. C. Petzold, T. Town, D. Morgan, M. L. Shinohara, V. H. Perry, C. Holmes, N. G. Bazan, D. J. Brooks, S. Hunot, B. Joseph, N. Deigendesch, O. Garaschuk, E. Boddeke, C. A. Dinarello, J. C. Breitner, G. M. Cole, D. T. Golenbock and M. P. Kummer (2015). "Neuroinflammation in Alzheimer's disease." Lancet Neurol **14**(4): 388–405.

Hviid, C. V. B., C. S. Knudsen and T. Parkner (2020). "Reference interval and preanalytical properties of serum neurofilament light chain in Scandinavian adults." Scand J Clin Lab Invest **80**(4): 291–295.

Ising, C., C. Venegas, S. Zhang, H. Scheiblich, S. V. Schmidt, A. Vieira-Saecker, S. Schwartz, S. Albasset, R. M. McManus, D. Tejera, A. Griep, F. Santarelli, F. Brosseron, S. Opitz, J. Stunden, M. Merten, R. Kayed, D. T. Golenbock, D. Blum, E. Latz, L. Buee and M. T. Heneka (2019). "NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology." Nature **575**(7784): 669–673.

Iturria-Medina, Y., R. C. Sotero, P. J. Toussaint, J. M. Mateos-Perez, A. C. Evans and I. Alzheimer's Disease Neuroimaging (2016). "Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis." Nat Commun **7**: 11934.

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

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

Jack, C. R., Jr., H. J. Wiste, C. G. Schwarz, V. J. Lowe, M. L. Senjem, P. Vemuri, S. D. Weigand, T. M. Therneau, D. S. Knopman, J. L. Gunter, D. T. Jones, J. Graff-Radford, K. Kantarci, R. O. Roberts, M. M. Mielke, M. M. Machulda and R. C. Petersen (2018). "Longitudinal tau PET in ageing and Alzheimer's disease." Brain **141**(5): 1517–1528.

Kaeser, S. A., B. Lehallier, M. Thinggaard, L. M. Hasler, A. Apel, C. Bergmann, D. Berdnik, B. Jeune, K. Christensen, S. Gronke, L. Partridge, T. Wyss-Coray, J. Mengel-From and M. Jucker (2021). "A neuronal blood marker is associated with mortality in old age." Nat Aging **1**(2): 218–225.

Khalil, M., L. Pirpamer, E. Hofer, M. M. Voortman, C. Barro, D. Leppert, P. Benkert, S. Ropele, C. Enzinger, F. Fazekas, R. Schmidt and J. Kuhle (2020). "Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes." Nat Commun **11**(1): 812.

Khalil, M., C. E. Teunissen, M. Otto, F. Piehl, M. P. Sormani, T. Gattringer, C. Barro, L. Kappos, M. Comabella, F. Fazekas, A. Petzold, K. Blennow, H. Zetterberg and J. Kuhle (2018). "Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders." Nat Rev Neurol **14**(10): 577–589.

Krogseth, M., D. Davis, T. A. Jackson, H. Zetterberg, L. O. Watne, M. Lindberg, P. Chitalu, A. Tsui, G. Selbaek and T. B. Wyller (2023). "Delirium, neurofilament light chain, and progressive cognitive impairment: analysis of a prospective Norwegian population-based cohort." Lancet Healthy Longev **4**(8): e399–e408.

Leng, F. and P. Edison (2021). "Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?" Nat Rev Neurol **17**(3): 157–172.

Loyd, C., A. D. Markland, Y. Zhang, M. Fowler, S. Harper, N. C. Wright, C. S. Carter, T. W. Buford, C. H. Smith, R. Kennedy and C. J. Brown (2020). "Prevalence of Hospital-Associated Disability in Older Adults: A Meta-analysis." J Am Med Dir Assoc **21**(4): 455–461 e455.

Lu, J. D., K. Kadier, D. Dilixiati, B. Qiao, R. Nuer, A. Zebibula, M. Rexiati, K. Li and S. Li (2024). "Association between serum neurofilament light chain levels and chronic kidney disease: a cross-sectional population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey (2013-2014 cycle)." Ren Fail **46**(2): 2427178.

Lu, W. H., K. V. Giudici, S. Guyonnet, G. Aggarwal, A. D. Nguyen, J. E. Morley, B. Vellas, P. de Souto Barreto and M. D. Group (2022). "Associations of plasma neurofilament light chain and progranulin with frailty in older adults." J Am Geriatr Soc **70**(4): 1236–1243.

Marchegiani, F., R. Recchioni, F. Marcheselli, M. Di Rosa, J. Sabbatinelli, G. Matacchione, A. Giuliani, D. Ramini, P. Stripoli, L. Biscetti, G. Pelliccioni, R. Sarzani, F. Spannella, A. Cherubini, A. Corsonello, A. D. Procopio, A. R. Bonfigli, M. Bonafe, F. Lattanzio and F. Olivieri (2023). "Association of admission serum levels of neurofilament light chain and in-hospital mortality in geriatric patients with COVID-19." J Neurol **270**(1): 37–43.

Mattsson-Carlgren, N., G. Salvado, N. J. Ashton, P. Tideman, E. Stomrud, H. Zetterberg, R. Ossenkoppele, T. J. Betthauser, K. A. Cody, E. M. Jonaitis, R. Langhough, S. Palmqvist, K. Blennow, S. Janelidze, S. C. Johnson and O. Hansson (2023). "Prediction of Longitudinal Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer Disease Using Plasma Biomarkers." JAMA Neurol **80**(4): 360–369.

McKeith, I. G., B. F. Boeve, D. W. Dickson, G. Halliday, J. P. Taylor, D. Weintraub, D. Aarsland, J. Galvin, J. Attems, C. G. Ballard, A. Bayston, T. G. Beach, F. Blanc, N. Bohnen, L. Bonanni, J. Bras, P. Brundin, D. Burn, A. Chen-Plotkin, J. E. Duda, O. El-Agnaf, H. Feldman, T. J. Ferman, D. Ffytche, H. Fujishiro, D. Galasko, J. G. Goldman, S. N. Gomperts, N. R. Graff-Radford, L. S. Honig, A. Iranzo, K. Kantarci, D. Kaufer, W. Kukull, V. M. Y. Lee, J. B. Leverenz, S. Lewis, C. Lippa, A. Lunde, M. Masellis, E. Masliah, P. McLean, B. Mollenhauer, T. J. Montine, E. Moreno, E. Mori, M. Murray, J. T. O'Brien, S. Orimo, R. B. Postuma, S. Ramaswamy, O. A. Ross, D. P. Salmon, A. Singleton, A. Taylor, A. Thomas, P. Tiraboschi, J. B. Toledo, J. Q. Trojanowski, D. Tsuang, Z. Walker, M. Yamada and K. Kosaka (2017). "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium." Neurology **89**(1): 88–100.

McKhann, G. M., D. S. Knopman, H. Chertkow, B. T. Hyman, C. R. Jack, Jr., C. H. Kawas, W. E. Klunk, W. J. Koroshetz, J. J. Manly, R. Mayeux, R. C. Mohs, J. C. Morris, M. N. Rossor, P. Scheltens, M. C. Carrillo, B. Thies, S. Weintraub and C. H. Phelps (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." Alzheimers Dement **7**(3): 263–269.

Nelson, P. T., D. W. Dickson, J. Q. Trojanowski, C. R. Jack, P. A. Boyle, K. Arfanakis, R. Rademakers, I. Alafuzoff, J. Attems, C. Brayne, I. T. S. Coyle-Gilchrist, H. C. Chui, D. W. Fardo, M. E. Flanagan, G. Halliday, S. R. K. Hokkanen, S. Hunter, G. A. Jicha, Y. Katsumata, C. H. Kawas, C. D. Keene, G. G. Kovacs, W. A. Kukull, A. I. Levey, N. Makkinejad, T. J. Montine, S. Murayama, M. E. Murray, S. Nag, R. A. Rissman, W. W. Seeley, R. A. Sperling, C. L. White, 3rd, L. Yu and J. A. Schneider (2019). "Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report." Brain **142**(6): 1503–1527.

Nguyen, A. D., T. K. Malmstrom, G. Aggarwal, D. K. Miller, B. Vellas and J. E. Morley (2022). "Serum neurofilament light levels are predictive of all-cause mortality in late middle-aged individuals." EBioMedicine **82**: 104146.

Olsson, B., R. Lautner, U. Andreasson, A. Ohrfelt, E. Portelius, M. Bjerke, M. Holtta, C. Rosen, C. Olsson, G. Strobel, E. Wu, K. Dakin, M. Petzold, K. Blennow and H. Zetterberg (2016). "CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis." Lancet Neurol **15**(7): 673–684.

Palmqvist, S., S. Janelidze, Y. T. Quiroz, H. Zetterberg, F. Lopera, E. Stomrud, Y. Su, Y. Chen, G. E. Serrano, A. Leuzy, N. Mattsson-Carlgren, O. Strandberg, R. Smith, A. Villegas, D. Sepulveda-Falla, X. Chai, N. K. Proctor, T. G. Beach, K. Blennow, J. L. Dage, E. M. Reiman and O. Hansson (2020). "Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders." JAMA **324**(8): 772–781.

Palmqvist, S., N. Warmenhoven, F. Anastasi, A. Pilotto, S. Janelidze, P. Tideman, E. Stomrud, N. Mattsson-Carlgren, R. Smith, R. Ossenkoppele, K. Tan, A. Dittrich, I. Skoog, H. Zetterberg, V. Quaresima, C. Tolassi, K. Hoglund, D. Brugnoni, A. Puig-Pijoan, A. Fernandez-Lebrero, J. Contador, A. Padovani, M. Monane, P. B. Verghese, J. B. Braunstein, S. Kern, K. Blennow, N. J. Ashton, M. Suarez-Calvet and O. Hansson (2025). "Plasma phospho-tau217 for Alzheimer's disease diagnosis in primary and secondary care using a fully automated platform." Nat Med **31**(6): 2036–2043.

Pascoal, T. A., A. L. Benedet, N. J. Ashton, M. S. Kang, J. Therriault, M. Chamoun, M. Savard, F. Z. Lussier, C. Tissot, T. K. Karikari, J. Ottoy, S. Mathotaarachchi, J. Stevenson, G. Massarweh, M. Scholl, M. J. de Leon, J. P. Soucy, P. Edison, K. Blennow, H. Zetterberg, S. Gauthier and P. Rosa-Neto (2021). "Microglial activation and tau propagate jointly across Braak stages." Nat Med **27**(9): 1592–1599.

Pereira, J. B., S. Janelidze, R. Smith, N. Mattsson-Carlgren, S. Palmqvist, C. E. Teunissen, H. Zetterberg, E. Stomrud, N. J. Ashton, K. Blennow and O. Hansson (2021). "Plasma GFAP is an early marker of amyloid-beta but not tau pathology in Alzheimer's disease." Brain **144**(11): 3505–3516.

Polymeris, A. A., F. Helfenstein, P. Benkert, S. Aeschbacher, D. Leppert, M. Coslovsky, E. Willemse, S. Schaedelin, M. R. Blum, N. Rodondi, T. Reichlin, G. Moschovitis, J. Wuerfel, G. M. De Marchis, S. T. Engelter, P. A. Lyrer, D. Conen, M. Kuhne, S. Osswald, L. H. Bonati, J. Kuhle and A. F. I. Swiss (2022). "Renal Function and Body Mass Index Contribute to Serum Neurofilament Light Chain Levels in Elderly Patients With Atrial Fibrillation." Front Neurosci **16**: 819010.

Prince, M., R. Bryce, E. Albanese, A. Wimo, W. Ribeiro and C. P. Ferri (2013). "The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis." Alzheimers Dement **9**(1): 63–75 e62.

Rabinovici, G. D., D. S. Knopman, J. Arbizu, T. L. S. Benzinger, K. J. Donohoe, O. Hansson, P. Herscovitch, P. H. Kuo, J. H. Lingler, S. Minoshima, M. E. Murray, J. C. Price, S. P. Salloway, C. J. Weber, M. C. Carrillo and K. A. Johnson (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." Alzheimers Dement **21**(1): e14338.

Rajan, K. B., N. T. Aggarwal, E. A. McAninch, J. Weuve, L. L. Barnes, R. S. Wilson, C. DeCarli and D. A. Evans (2020). "Remote Blood Biomarkers of Longitudinal Cognitive Outcomes in a Population Study." Ann Neurol **88**(6): 1065–1076.

Rascovsky, K., J. R. Hodges, D. Knopman, M. F. Mendez, J. H. Kramer, J. Neuhaus, J. C. van Swieten, H. Seelaar, E. G. Dopper, C. U. Onyike, A. E. Hillis, K. A. Josephs, B. F. Boeve, A. Kertesz, W. W. Seeley, K. P. Rankin, J. K. Johnson, M. L. Gorno-Tempini, H. Rosen, C. E. Prioleau-Latham, A. Lee, C. M. Kipps, P. Lillo, O. Piguet, J. D. Rohrer, M. N. Rossor, J. D. Warren, N. C. Fox, D. Galasko, D. P. Salmon, S. E. Black, M. Mesulam, S. Weintraub, B. C. Dickerson, J. Diehl-Schmid, F. Pasquier, V. Deramecourt, F. Lebert, Y. Pijnenburg, T. W. Chow, F. Manes, J. Grafman, S. F. Cappa, M. Freedman, M. Grossman and B. L. Miller (2011). "Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia." Brain **134**(Pt 9): 2456–2477.

Rubsamen, N., A. Maceski, D. Leppert, P. Benkert, J. Kuhle, H. Wiendl, A. Peters, A. Karch and K. Berger (2021). "Serum neurofilament light and tau as prognostic markers for all-cause mortality in the elderly general population-an analysis from the MEMO study." BMC Med **19**(1): 38.

Sachdev, P., R. Kalaria, J. O'Brien, I. Skoog, S. Alladi, S. E. Black, D. Blacker, D. G. Blazer, C. Chen, H. Chui, M. Ganguli, K. Jellinger, D. V. Jeste, F. Pasquier, J. Paulsen, N. Prins, K. Rockwood, G. Roman, P. Scheltens, B. Internationlal Society for Vascular and D. Cognitive (2014). "Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement." Alzheimer Dis Assoc Disord **28**(3): 206–218.

Scheltens, P., B. De Strooper, M. Kivipelto, H. Holstege, G. Chetelat, C. E. Teunissen, J. Cummings and W. M. van der Flier (2021). "Alzheimer's disease." Lancet **397**(10284): 1577–1590.

Schneider, J. A., Z. Arvanitakis, W. Bang and D. A. Bennett (2007). "Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons." Neurology **69**(24): 2197–2204.

Shankar, G. M., S. Li, T. H. Mehta, A. Garcia-Munoz, N. E. Shepardson, I. Smith, F. M. Brett, M. A. Farrell, M. J. Rowan, C. A. Lemere, C. M. Regan, D. M. Walsh, B. L. Sabatini and D. J. Selkoe (2008). "Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory." Nat Med **14**(8): 837–842.

Simren, J., U. Andreasson, J. Gobom, M. Suarez Calvet, B. Borroni, C. Gillberg, L. Nyberg, R. Ghidoni, E. Fernell, M. Johnson, H. Depypere, C. Hansson, I. H. Jonsdottir, H. Zetterberg and K. Blennow (2022). "Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5-90 years." Brain Commun **4**(4): fcac174.

Soysal, P., B. Stubbs, P. Lucato, C. Luchini, M. Solmi, R. Peluso, G. Sergi, A. T. Isik, E. Manzato, S. Maggi, M. Maggio, A. M. Prina, T. D. Cosco, Y. T. Wu and N. Veronese (2016). "Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis." Ageing Res Rev **31**: 1–8.

Sperling, R. A., M. C. Donohue, R. A. Rissman, K. A. Johnson, D. M. Rentz, J. D. Grill, J. L. Heidebrink, C. Jenkins, G. Jimenez-Maggiora, O. Langford, A. Liu, R. Raman, R. Yaari, K. C. Holdridge, J. R. Sims and P. S. Aisen (2024). "Amyloid and Tau Prediction of Cognitive and Functional Decline in Unimpaired Older Individuals: Longitudinal Data from the A4 and LEARN Studies." J Prev Alzheimers Dis **11**(4): 802–813.

Teunissen, C. E., I. M. W. Verberk, E. H. Thijssen, L. Vermunt, O. Hansson, H. Zetterberg, W. M. van der Flier, M. M. Mielke and M. Del Campo (2022). "Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation." Lancet Neurol **21**(1): 66–77.

van Arendonk, J., F. J. Wolters, J. Neitzel, E. J. Vinke, M. W. Vernooij, M. Ghanbari and M. A. Ikram (2024). "Plasma neurofilament light chain in relation to 10-year change in cognition and neuroimaging markers: a population-based study." Geroscience **46**(1): 57–70.

Venegas, C., S. Kumar, B. S. Franklin, T. Dierkes, R. Brinkschulte, D. Tejera, A. Vieira-Saecker, S. Schwartz, F. Santarelli, M. P. Kummer, A. Griep, E. Gelpi, M. Beilharz, D. Riedel, D. T. Golenbock, M. Geyer, J. Walter, E. Latz and M. T. Heneka (2017). "Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid-beta in Alzheimer's disease." Nature **552**(7685): 355–361.

Vogel, J. W., Y. Iturria-Medina, O. T. Strandberg, R. Smith, E. Levitis, A. C. Evans, O. Hansson, I. Alzheimer's Disease Neuroimaging and S. Swedish BioFinder (2020). "Spread of pathological tau proteins through communicating neurons in human Alzheimer's disease." Nat Commun **11**(1): 2612.

Waite, S. J., S. Maitland, A. Thomas and A. J. Yarnall (2021). "Sarcopenia and frailty in individuals with dementia: A systematic review." Arch Gerontol Geriatr **92**: 104268.

Xu, Y., M. Wang, D. Chen, X. Jiang and Z. Xiong (2022). "Inflammatory biomarkers in older adults with frailty: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies." Aging Clin Exp Res **34**(5): 971–987.

Yang, W., S. Huang, H. Xiao, P. Tao and S. Cai (2024). "Association of frailty and serum neurofilament light chain levels: the mediating role of estimated glomerular filtration rate." Front Aging Neurosci **16**: 1475505.

Zhang, Y., J. Tian, J. Ni, M. Wei, T. Li and J. Shi (2023). "Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid Levels of YKL-40 in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." Brain Sci **13**(10).

Zhou, F., Y. Sun, X. Xie and Y. Zhao (2023). "Blood and CSF chemokines in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis." Alzheimers Res Ther **15**(1): 107.