



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

RELAZIONE FINALE RICERCA FINALIZZATA

Istituto/D.I.	IRCCS San Raffaele Pisana, Roma		
Titolo ricerca	GRID-based System for the Evaluation of the effects of Cognitive Rehabilitation in Patients with Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease		
Responsabile	Prof. Claudio Babiloni		
Data convenzione	27/11/2012		
Cod. ricerca	RF-2010-2319113		
Data Inizio	01/02/2013	Data fine autorizzata	31/12/2016

Relazione Finale Prof. Claudio Babiloni	Data Compilazione 14/02/2017
---	--

UNITÀ OPERATIVE PARTECIPANTI

- 1) IRCCS San Raffaele Pisana, Prof. Claudio Babiloni;
- 2) GARR, la Rete Italiana dell'Università e della Ricerca, Dott. Fulvio Galeazzi;
- 3) Università Cattolica Roma, Prof. Paolo Maria Rossini;
- 4) Consorzio Multi Ente per la promozione e l'adozione di Tecnologie di calcolo Avanzato (COMETA), Prof. Roberto Barbera.

IL PROGETTO DI RICERCA

Cenni sulla malattia di Alzheimer (AD) e sulla malattia di Parkinson (PD)

Le demenze costituiscono sempre di più un problema rilevante di sanità pubblica. Tali patologie rappresentano, infatti, una delle maggiori cause di disabilità nella popolazione generale ed hanno un considerevole impatto socio-sanitario. A testimonianza della consapevolezza della complessità della situazione, accanto all'impegno dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che da qualche anno ha inserito i disturbi neurologici tra le priorità della sua agenda globale, anche l'Unione e la Commissione Europea hanno posto il tema specifico delle demenze al centro delle attività di ricerca e di azione congiunta che vengono promosse e sostenute negli Stati Membri. Come è noto, il maggior fattore di rischio associato all'insorgenza delle demenze è l'età. La popolazione anziana è in continua crescita nel mondo, e la speranza di vita aumenta con ritmo costante. Il peso di questo invecchiamento contribuisce a confermare le stime di numerosi studi epidemiologici internazionali che prevedono, nel 2020, un numero di casi di persone con demenza di oltre 48 milioni, che potrebbe raggiungere, nei successivi venti anni, una cifra superiore agli 81 milioni di persone, per la stragrande maggioranza concentrata nei paesi in via di sviluppo. Nei soli Paesi dell'Unione Europea le stime più attendibili parlano



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

della prospettiva di superare, sempre nel 2020, i 15 milioni di persone affette da demenza. Negli stessi Paesi la stima dei costi per le demenze ammontava, nel 2008, ad oltre 160 miliardi di Euro, con una stima dei costi delle sole cure informali intorno al 56% del totale. Le previsioni basate sull'evoluzione demografica in Europa fanno ipotizzare un aumento di circa il 43% di tali costi entro il 2030.

Tra le demenze, la malattia di Alzheimer (AD) è la forma più comune. L'AD è una malattia neurodegenerativa progressiva caratterizzata da grovigli neurofibrillari intracellulari dovuti all'accumulo della proteina tau fosforilata, e da placche neuritiche extracellulari dovute al deposito della proteina beta amiloide. Insorge più frequentemente dopo i 65 anni di età e colpisce più spesso le donne. Come tutte le forme di demenza comporta un progressivo decadimento delle funzioni cognitive, a cominciare dalla memoria. Le sue cause sono ancora ignote, anche se sono stati identificati numerosi fattori che aumentano il rischio di sviluppare la patologia: età avanzata, storia familiare, stili di vita e condizioni che comportano problemi ai vasi sanguigni. Ad oggi, non esiste una cura per l'AD: i trattamenti disponibili consentono di alleviare i sintomi e, in alcuni casi, di rallentare la progressione della patologia. Secondo l'Istat, in Italia circa 600.000 individui sono colpiti da questa malattia e il numero dei malati è destinato a crescere negli anni.

La malattia di Parkinson (PD) è un'altra malattia neurodegenerativa con grande impatto socio-economico. Essa è caratterizzata dalla perdita di oltre il 60% delle cellule nervose produttrici di dopamina della cosiddetta "sostanza nera"; questo determina una riduzione nel cervello dei livelli di dopamina, un importante neurotrasmettitore che gioca un ruolo centrale nella regolazione dei movimenti. E' principalmente associata a una perdita del controllo dei movimenti e dell'equilibrio. Nei soggetti con PD possono essere presenti anche dei disturbi cognitivi e nel 10-40% dei casi si arriva ad una demenza. La causa del PD non è conosciuta, ma sono state effettuate varie ipotesi che prendono in considerazione fattori genetici e ambientali. È possibile che entrambe le possibilità siano vere e che la malattia, quindi, possa scaturire da una predisposizione genetica che si incontra con l'esposizione a fattori di rischio ambientali. Non è neanche noto il perché solo alcuni pazienti PD sviluppino una demenza. L'età media di comparsa dei sintomi è intorno ai 60 anni, ma il 5% dei pazienti può presentare una forma ad esordio precoce, prima dei 50 anni. Si stima che in Italia le persone affette da PD siano circa 230.000; la prevalenza della malattia è pari all'1-2% della popolazione sopra i 60 anni e al 3-5% della popolazione sopra gli 85 anni.

Training cognitivo in pazienti AD e PD

Con il progressivo allungamento della vita media degli esseri umani stanno assumendo sempre maggiore importanza le problematiche correlate all'invecchiamento. Il complesso delle modificazioni biologiche che il cervello subisce con l'età si accompagna a un progressivo calo dell'efficienza cognitiva. In una rappresentazione generale delle funzioni cognitive che prevede una distinzione in "processi" (efficienza dei meccanismi che provvedono all'elaborazione dell'informazione) e "prodotti" (accumulo di conoscenza acquisita attraverso i processi), l'invecchiamento cognitivo in condizioni fisiologiche sembrerebbe definibile soprattutto nei termini di una progressiva riduzione dell'efficienza dei processi, con relativa stabilità dei



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

prodotti, rappresentati nei contatti sinaptici delle reti neurali cerebrali.

Diversi studi hanno dimostrato che il training cognitivo, una pratica di allenamento che ha l'obiettivo di migliorare determinate funzioni cognitive, permette di rallentare il progressivo calo dell'efficienza cognitiva e di ridurre il rischio relativo di declino cognitivo e/o demenza in soggetti anziani sani (*Ball et al, JAMA 2002; Nyberg et al, Proc Natl Acad Sci USA 2003; Mahncke et al., Proc Natl Acad Sci USA 2006; Boyke et al., J Neurosci 2008; Rebok et al, J Am Geriatr Soc 2014*). In particolare, si è osservato che soggetti anziani sani sottoposti a training cognitivo che allena la memoria, sono caratterizzati da un chiaro miglioramento delle performance cognitive (*Ball et al, JAMA 2002; Mahncke et al, Proc Natl Acad Sci USA 2006*) e tale miglioramento persiste per almeno cinque anni (*Willis et al, JAMA, 2006*). Risultati promettenti sembrano provenire anche da lavori condotti su ampie popolazioni di soggetti anziani sottoposti a programmi complessi di training cognitivo rivolti nello stesso tempo alla funzione mnesica, alla velocità di elaborazione dell'informazione e all'intelligenza (problem solving). In particolare, alcuni studi hanno confermato l'estensione degli effetti positivi del training cognitivo alla vita quotidiana, con miglioramento complessivo dell'autonomia e dell'efficienza in attività anche impegnative quali la gestione delle finanze, la preparazione del cibo, l'abilità nella guida e l'uso dei farmaci (*Ball et al, JAMA 2002; Jobe et al, Control Clin Trials 2001*).

Negli ultimi anni, diversi studi hanno mostrato l'efficacia del training cognitivo anche in pazienti AD e con forma prodromica di AD (Mild Cognitive Impairment, MCI; *Cipriani et al, Arch Gerontol Geriatr, 2006; Barnes et al, Alzheimer Dis Assoc Disord 2009; Kinsella et al J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; Moro et al, Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2012; Valdes et al, Curr Alzheimer Res 2102; Gaitán et al, Int. J Geriatr Psychiatry 2013; Greenaway et al, Int J Geriatr Psychiatry, 2013; Reijnders et al, Ageing Res Rev. 2013*). I pazienti AD e/o MCI sottoposti a training cognitivo erano caratterizzati da un miglioramento evidente in vari aspetti della funzione cognitiva come l'attenzione, la memoria, il ragionamento astratto, le funzioni esecutive e la velocità di elaborazione delle informazioni. Infine, risultati simili si sono osservati negli studi che hanno esaminato gli effetti del training cognitivo su pazienti PD (*Sinforiani et al, Arch Gerontol Geriatr 2004; Sammer et al, J Neurol Sci 2006; Mohlman et al, J Geriatr Psychiatry Neurol 2011; Paris et al, Mov Disord 2011; Calleo et al, Parkinsons Dis 2012*). Si è infatti visto come i pazienti PD presentavano un significativo e stabile miglioramento nella fluenza verbale, nella memoria e nelle funzioni esecutive dopo training cognitivo.

Marcatori elettroencefalografici (EEG) in pazienti AD e PD

Negli ultimi anni, diversi studi hanno dimostrato che l'analisi quantitativa dei ritmi elettroencefalografici (EEG) nella condizione di riposo (occhi chiusi) fornirebbe un marcatore non invasivo, a basso costo e facile da eseguire per lo studio dell'invecchiamento fisiologico e patologico. Risultati interessanti sono stati ottenuti nello studio dell'AD e del PD.

In particolare, è stato mostrato che l'ampiezza della densità spettrale di potenza dei ritmi EEG, sullo scalpo, nella condizione di riposo (occhi chiusi), risulta essere anormale nei pazienti AD, MCI e PD rispetto a soggetti di controllo (Nold). Si è osservato che i pazienti AD e/o MCI sono caratterizzati da un aumento in ampiezza dei ritmi delta (0-4 Hz) diffuso su tutto lo



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

scalpo come anche da una riduzione in ampiezza dei ritmi alfa (8-12 Hz) nelle regioni posteriori (Huang et al, *Clin Neurophysiol* 2000; Dierks et al, *Clin Neurophysiol* 2000; Ponomareva et al, *Neuropsychobiology* 2003; Jeong, *Clin Neurophysiol* 2004; Moretti et al, *Clin Neurophysiol* 2004). Inoltre, rispetto ai soggetti Nold, i pazienti PD sono caratterizzati da un aumento in ampiezza dei ritmi delta e teta come anche da una riduzione dei ritmi alfa (4-7 Hz; Bonanni et al, *Brain*, 2008; Serizawa et al, *J Clin Neurophysiol*, 2008; Pugnetti et al, *Int J Neurosci*, 2010; Kamei et al, *J Clin Neurophysiol*, 2010). Infine, la riduzione dei ritmi alfa risulta essere più forte nei pazienti PD con demenza rispetto a quelli senza demenza (Soikkeli et al, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991; Neufeld et al, *Dementia*, 1994).

Una limitazione metodologica di questi studi è che la topografia dei ritmi EEG sullo scalpo è influenzata dall'elettrodo di riferimento e dagli effetti di volume conduzione della testa, che impediscono una precisa analisi spaziale dei ritmi EEG (Nunez, 1995). Per risolvere questo problema, un approccio promettente è la stima delle sorgenti corticali dei ritmi EEG, nella condizione di riposo (occhi chiusi), mediante la tecnica LORETA (Pascual-Marqui et al, *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999). Nell'ultimo decennio, il nostro gruppo di ricerca ha ripetutamente utilizzato la tecnica LORETA (Pascual-Marqui et al, *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999) per indagare le anomalie dell'ampiezza delle sorgenti corticali EEG, nella condizione di riposo (occhi chiusi), nei pazienti AD, MCI e PD. I risultati di questa nostra intensa attività di ricerca sono i seguenti: (1) i ritmi delta (2-4 Hz) ed alfa (8-10.5 Hz) risultavano essere anormali nei pazienti AD rispetto ai soggetti Nold e con demenza vascolare (Babiloni et al, *NeuroImage* 2004); (2) i ritmi delta e alfa correlavano con i punteggi di test sull'attenzione e lo stato cognitivo globale (MMSE) nei pazienti MCI e AD (Babiloni et al, *Clin Neurophysiol* 2006; Babiloni et al, *Eur J Neurosci* 2007); (3) i ritmi alfa erano più alterati nei pazienti MCI e AD con ApoE-4 (i.e. fattore genetico di rischio per l'AD) che in quelli non ApoE4 (Babiloni et al, *NeuroImage* 2006); (4) l'aplotipo B della cistatina (CST3, fattore di rischio genetico per l'AD) era legato ai ritmi delta ed alfa nei pazienti MCI e AD (Babiloni et al, *NeuroImage* 2006); (5) l'atrofia cerebrale della sostanza bianca e i ritmi delta erano correlati nei pazienti MCI e AD (Babiloni et al, *Clin Neurophysiol* 2006); (6) la terapia colinergica a lungo termine (1 anno) era in grado di rallentare il declino dei ritmi alfa nei pazienti AD (Babiloni et al, *NeuroImage* 2006); (7) la quantità di rame libero nel siero (tipico bio-marcatore dell'AD) era associata ad alterazioni dei ritmi delta nei pazienti AD (Babiloni et al, *Clin Neurophysiol* 2007); (8) i ritmi delta erano correlati alla quantità di omocisteina (aminoacido con effetti neurotossici) nel siero del sangue nei pazienti MCI e AD (Babiloni et al, *Neuroscience* 2007); (9) le lesioni dei tratti colinergici erano correlate ai ritmi alfa nei pazienti MCI (Babiloni et al, *Hum Brain Mapp* 2009); (10) l'atrofia ippocampale era associata alla diminuzione dei ritmi alfa nei soggetti MCI e AD (Babiloni et al, *NeuroImage* 2009); (11) la terapia con ibuprofene a lungo termine (1 anno) era in grado di rallentare l'aumento dei ritmi delta nei pazienti AD (Babiloni et al., *Clin Neurophysiol* 2009); (12) i ritmi alfa erano modificati nei soggetti con declino soggettivo della memoria rispetto ai pazienti MCI e AD (Babiloni et al, *Neurobiol Aging* 2010); (13) rispetto ai soggetti Nold e AD, i pazienti PD con demenza erano caratterizzati da peculiari anomalie dei ritmi delta nelle aree centrali e dei ritmi teta nelle aree posteriori (Babiloni et al, *Clin Neurophysiol*. 2011); (14) i ritmi alfa erano correlati al volume globale della densità di materia grigia nei pazienti MCI e AD (Babiloni et al, *Hum Brain Mapp* 2013); (15) le anomalie dei ritmi delta e/o



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

alfa aumentavano dopo un anno in pazienti MCI e/o AD (Babiloni et al, *J Alzheimers Dis.* 2013; Babiloni et al, *Neurobiol Aging* 2014).

DECIDE: un esempio di infrastruttura al servizio della comunità biomedica

Una Rete ICT ("Information and Communication Technology") è un'infrastruttura tecnologica per l'elaborazione e la trasmissione delle informazioni. Essa è utile dal punto di vista strategico per qualsiasi tipo di organizzazione, poiché permette di immagazzinare, condividere e analizzare grandi quantità di informazioni che un singolo computer non è in grado di gestire. In ambito biomedico, può rappresentare la chiave di volta per arrivare a una diagnosi precoce di una qualsiasi patologia. Ciò è di primaria importanza in quanto, ad oggi, per diverse malattie, capita sovente che si arrivi ad una diagnosi precisa solo quando la malattia ha già manifestato i suoi primi sintomi e, spesso, in questi casi non è possibile mettere in atto strategie risolutive. L'infrastruttura del progetto europeo FP7-"ICT Infrastructure" DECIDE ("Diagnostic Enhancement of Confidence by an International Distributed Environment"; www.ue-decide.ue) è un esempio di rete ICT il cui scopo è quello di fornire un valido supporto ai neurologi e alle diverse figure mediche coinvolte nella diagnosi e nella prognosi delle malattie neurodegenerative (Figura 1).

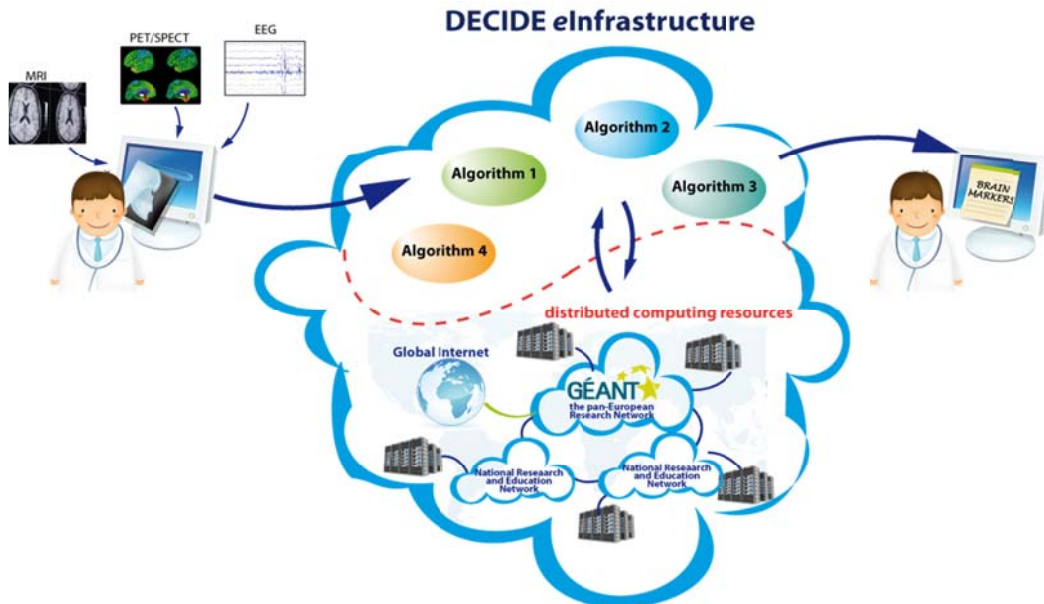


Figura 1. Infrastruttura DECIDE. Tale infrastruttura permette di immagazzinare e condividere dati clinici e di neuroimmagine di diverse modalità (immagini di risonanza magnetica, MRI; topografia ad emissioni di positroni, PET; elettroencefalografia, EEG) in soggetti con decadimento cognitivo lieve (MCI), malattia di Alzheimer (AD) e, oggi, anche malattia di Parkinson (PD).

Nella realizzazione di tale infrastruttura si è tenuta in particolare considerazione la presenza di vincoli specifici in termini di facilità d'uso, di standardizzazione, di sicurezza, di riservatezza dei dati. Particolare attenzione è stata, inoltre, rivolta alle questioni etiche e giuridiche connesse alla gestione, alla elaborazione ed alla distribuzione dei dati. Il servizio offerto alla comunità biomedica da DECIDE è compatibile con la routine clinica e, quindi, è



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

semplice da usare, robusto, ragionevolmente veloce e non richiede troppa interazione con il sistema. L'infrastruttura DECIDE fornisce ai medici degli ospedali strumenti efficaci per determinare i marcatori clinici per la diagnosi precoce dell'AD. Infatti, essa permette, in primo luogo, di immagazzinare e condividere dati clinici e di neuroimmagine di diverse modalità (immagini di risonanza magnetica, MRI: topografia ad emissioni di positroni, PET; EEG) in pazienti MCI ed AD. E' anche possibile eseguire diverse analisi su tali dati MRI, PET ed EEG che, combinati tra loro, possono fornire marcatori cerebrali d'interesse per lo studio dell'AD.

Obiettivi e risultati del progetto

Il progetto è stato sviluppato mediante un disegno sperimentale che ha compreso **tre studi scientifici**, i quali hanno concorso alla valutazione finale della ipotesi di lavoro. La metodologia di selezione dei soggetti sperimentali e della registrazione e dell'analisi dell'EEG in questi tre studi è stata uguale e viene riassunta di seguito.

La diagnosi dei pazienti con AD è stata compiuta seguendo le linee guida internazionali come rappresentato dai criteri NINCDS-ADRDA, DSM IV, dal gruppo di lavoro del Consorzio europeo sulla malattia di Alzheimer e sul declino cognitivo lieve nella pratica medica (*Petersen et al, Arch Neurol 2001; Scheltens et al, Lancet Neurol 2002*). I pazienti AD sono stati selezionati tra quelli che soddisfano i nuovi criteri per la demenza AD probabile, "Probable AD dementia with increased level of certainty" in base ai nuovi criteri NIA (*McKhann, JAMA 2011*). La diagnosi di PD è stata eseguita tramite esame neurologico e storia medica, in accordo con il "UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria" (*Gelb et al, Arch Neurol 1999*). Per la stadiazione del PD si è seguita la scala "Hoehn and Yahr" (*Hoehn and Yahr, Neurology 1967*). Infine, tutti i pazienti reclutati sono stati sottoposti ad una visita medica generale e ad una valutazione neurologica, radiologica, neuropsicologica e neuropsichiatrica.

I dati EEG (frequenza di campionamento: 512 Hz; banda passante: 0.3-70 Hz) sono stati registrati usando una cuffia con un minimo di 19 elettrodi, posizionati secondo il sistema internazionale 10-20 (i.e. Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3/T7, C3, Cz, C4, T4/T8, T5/P7, P3, Pz, P4, T6/P8, O1, O2; Figura 2). Inoltre, il movimento degli occhi è stato registrato con l'elettroculogramma (EOG; frequenza di campionamento: 512 Hz; banda passante: 0.3-70 Hz). Le registrazioni EEG-EOG sono state effettuate in tarda mattinata. Va sottolineato che, per mantenere costante il livello di vigilanza, uno sperimentatore ha controllato on-line il soggetto e il segnale EEG. Lo sperimentatore aveva il compito di richiamare il soggetto quando segni di sonnolenza erano palesi nel comportamento o visibili nel tracciato EEG.



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

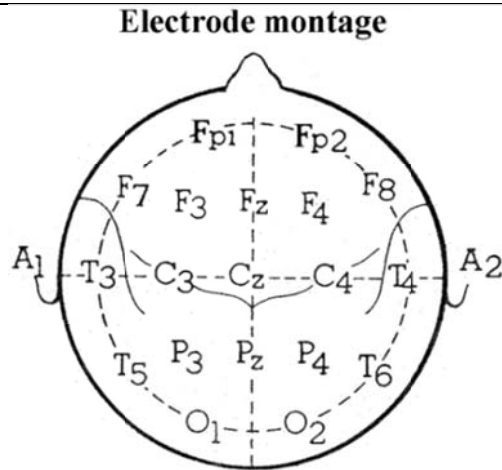


Figura 2. Montaggio elettrodo: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3/T7, C3, Cz, C4, T4/T8, T5/P7, P3, Pz, P4, T6/P8, O1, O2.

Le epoche EEG libere da artefatti della registrazione sono state utilizzate come input per l'analisi della densità della potenza spettrale EEG mediante un algoritmo di Fast Fourier Transform (FFT, tecnica di Welch, finestramento di Hanning). Le seguenti bande di frequenza standard sono state prese in esame: delta (2-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa 1 (8-10.5 Hz), alfa 2 (10.5-13 Hz), beta 1 (13-20 Hz), beta 2 (20-30 Hz) e gamma. Queste bande sono state scelte in accordo con precedenti studi del nostro e di altri gruppi che hanno studiato i ritmi EEG nella condizione di riposo ad occhi chiusi durante l'invecchiamento fisiologico e patologico.

Per questa sperimentazione clinica è stata utilizzata la tecnica web-based freeware LORETA (<http://www.uzh.ch/keyinst/loreta.htm>; Pascual-Marqui et al, *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002) per l'analisi delle sorgenti corticali EEG. LORETA è una tecnica di neuroimaging funzionale EEG appartenente ad una vasta famiglia di procedure di soluzione lineare inversa e modella le distribuzioni 3-D delle sorgenti EEG con prestazioni comparabili. LORETA calcola soluzioni lineari 3-D ("soluzioni di LORETA") per il problema inverso dell'EEG, mediante un modello di testa sferico a tre strati includenti lo scalpo, il cranio e i compartimenti del cervello. Questa ripartizione comprende 2.394 voxel (risoluzione di 7 mm), ognuno contenente un dipolo equivalente di corrente. Le soluzioni consistono in voxel di valori di densità di corrente z che sono in grado di predire la densità spettrale di potenza EEG sugli elettrodi sullo scalpo. Per migliorare i risultati topografici, la densità di corrente LORETA è stata normalizzata su ogni voxel rispetto alla densità di potenza EEG media su tutte le frequenze (0.5-45 Hz) e voxel del volume del cervello. Infine, in linea con la bassa risoluzione spaziale della tecnica, abbiamo mediato le soluzioni eLORETA sulla regione frontale, centrale, parietale, occipitale, temporale e limbica del modello cerebrale codificato nello spazio Talairach (Figura 3).



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

Sorgenti corticali dell'EEG mediante il software LORETA MACROREGIONI basate sulle aree di Brodmann

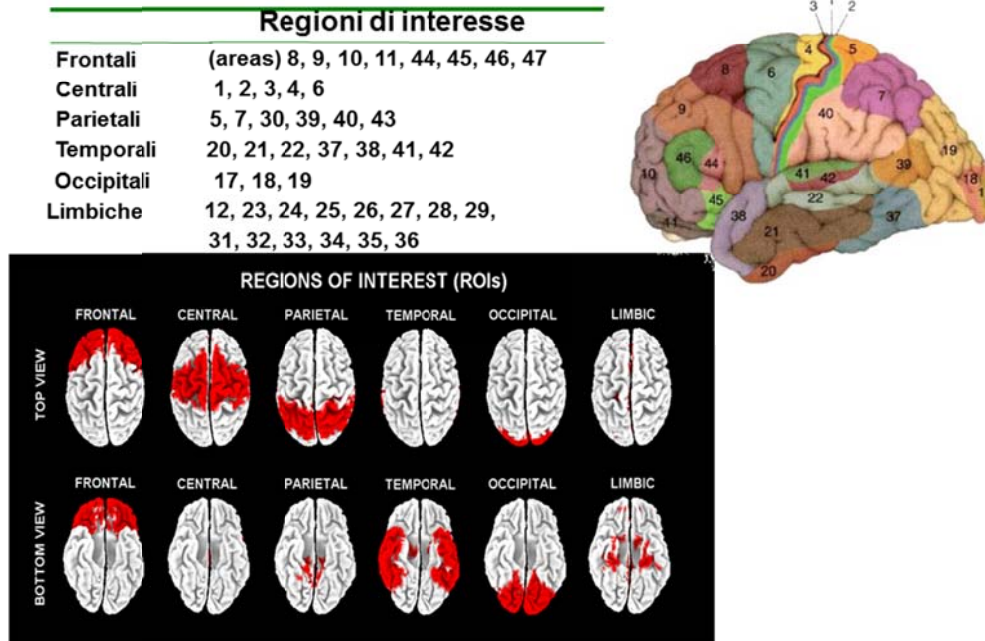


Figura 3. Rappresentazione delle macroregioni della corteccia cerebrale in cui sono state calcolate le sorgenti dell'EEG mediante il software LORETA (<http://www.uzh.ch/keyinst/loreta.htm>). Nella figura si mostra la corrispondenza tra tali macroregioni corticali e le aree di Brodmann corrispondenti nella tradizionale mappatura delle aree corticali basate sulle caratteristiche delle popolazioni di cellule nervose che vi risiedono.

Il **primo studio** ha avuto tre obiettivi. Il primo obiettivo era quello di valutare la stabilità delle sorgenti corticali dei ritmi EEG nella condizione di riposo a occhi chiusi su una popolazione di soggetti MCI sottoposti per un mese ad un compito motorio che non avesse un meccanismo di azione terapeutico. Il secondo obiettivo era quello di identificare le sorgenti corticali dei ritmi EEG nella condizione di riposo a occhi chiusi che fossero correlate con biomarcatori della progressione dell'AD quali l'ipometabolismo dei neuroni corticali, rivelato da indici FDG-PET. Il terzo obiettivo era quello di identificare le sorgenti corticali dei ritmi EEG nella condizione di riposo a occhi chiusi che fossero in grado di classificare singoli pazienti AD rispetto a singoli soggetti sani (Nold). La valutazione è stata effettuata in gruppi di soggetti Nold, MCI e AD.

I risultati hanno mostrato che: (1) le sorgenti corticali dei ritmi EEG risultavano essere stabili dopo 1 mese di training motorio; (2) le sorgenti corticali dei ritmi delta globali correlavano con l'ipometabolismo corticale globale nei pazienti AD; (3) le sorgenti corticali delta/alfa 1 localizzate nella regione occipitale e le sorgenti corticali teta/alfa 1 localizzate nella regione parietale, occipitale e temporale permettevano una buona classificazione (AUROC = 0.82-0.83) tra singoli pazienti AD e singoli soggetti Nold. Questi risultati fornirono una prova di validità e sensibilità delle sorgenti corticali dei ritmi delta, teta ed alfa come "end point" per la valutazione dell'effetto del training TABLESMART nei pazienti AD sia a livello di gruppo sia a livello individuale.



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

Il **secondo studio** ha avuto due obiettivi. Il primo obiettivo era quello di identificare le sorgenti corticali dei ritmi EEG nella condizione di riposo a occhi chiusi che fossero diverse a livello di gruppo e a livello individuale tra soggetti Nold, AD, DLB e PD. Il secondo obiettivo era quello di identificare le sorgenti corticali dei ritmi EEG che fossero diverse a livello di gruppo e a livello individuale tra soggetti ADMCI e PDMCI. La valutazione è stata effettuata in gruppi di soggetti Nold, AD, PD, ADMCI, PDMCI e DLB. I risultati hanno mostrato che: (1) le sorgenti corticali delta localizzate nella regione occipitale e le sorgenti corticali alfa 2 e alfa 3 localizzate nella regione posteriore erano diverse in ampiezza nei gruppi Nold, AD, PD e DLB; (2) le sorgenti corticali delta/alfa 2 localizzate nella regione occipitale permettevano una buona classificazione (AUROC = 0.89-0.94) tra singoli soggetti Nold vs. singoli pazienti AD, PD, e DLB; le sorgenti corticali alfa 2 localizzate nella regione occipitale permettevano una buona classificazione (AUROC = 0.84) tra singoli pazienti AD vs. singoli pazienti PD e una moderata classificazione (AUROC = 0.75) tra singoli pazienti AD vs. singoli pazienti DLB; (3) le sorgenti corticali delta, localizzate nella regione parietale, e le sorgenti corticali alfa 2 e alfa 3, localizzate nella regione posteriore, erano diverse in ampiezza nei gruppi Nold, ADMCI, PDMCI; (4) le sorgenti corticali delta/alfa 2, localizzate nella regione parietale, permettevano una moderata classificazione (AUROC = 0.79) tra singoli soggetti Nold vs. singoli pazienti ADMCI; (5) le sorgenti corticali delta, localizzate nella regione parietale, permettevano una moderata classificazione (AUROC = 0.79) tra singoli soggetti Nold vs. singoli pazienti ADMCI. Questi risultati confermarono la validità e la specificità delle sorgenti corticali dei ritmi delta ed alfa come "*end point*" per la valutazione dell'effetto del training TABLESMART nei pazienti PD/PDMCI e AD/ADMCI.

I risultati dello primo e del secondo studio hanno validato l'approccio metodologico alla stima delle sorgenti corticali EEG in condizioni di veglia rilassata in pazienti con AD e PD. Pertanto, tale approccio metodologico è stato usato per il terzo studio di questo progetto.

Il **terzo studio** ha valutato la "prova del concetto" che un allenamento delle funzioni cognitive tramite l'utilizzo quotidiano di una applicazione su tablet (training TABLESMART) fosse in grado di modificare in senso positivo "*end point*" quali le sorgenti corticali delta, teta ed alfa dei ritmi EEG nella condizione di riposo a occhi chiusi in pazienti AD/ADMCI e PD/PDMCI.

La figura che segue illustra schematicamente il protocollo sperimentale del presente progetto.



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV



Legenda. Protocollo sperimentale del progetto di ricerca.

Specificatamente, il protocollo TABLESMART consisteva dei seguenti passi: (1) giorno 1, in ospedale: raccolta di dati clinici e neuropsicologici e registrazione EEG nella condizione di veglia rilassata ad occhi chiusi; (2) giorni 2-15, a casa: esecuzione del training cognitivo con il programma TABLESMART con il tablet (20 minuti al giorno); (3) giorno 16, in ospedale: registrazione EEG nella condizione di veglia rilassata ad occhi chiusi. Il protocollo SHAM aveva molte similitudini con quello TABLESMART. Esso consisteva dei seguenti passi: (1) giorno 1, in ospedale: raccolta di dati clinici e neuropsicologici e registrazione EEG nella condizione di veglia rilassata ad occhi chiusi; (2) giorni 2-15, a casa: esecuzione del training SHAM, che consisteva nella visione di filmati a scelta del paziente sul tablet (20 minuti al giorno); (3) giorno 16, in ospedale: registrazione EEG nella condizione di veglia rilassata ad occhi chiusi.

I risultati hanno mostrato che il training TABLESMART diminuiva l'attività delle sorgenti corticali delta dei ritmi EEG in pazienti PD/PDMCI, tendendo a mitigare l'anormale aumento di ampiezza di tali sorgenti corticali che si osserva in questa condizione patologica. Questo effetto benefico sulle sorgenti corticali delta era ben maggiore di quello osservato dopo procedure di controllo (training SHAM). Va notato che il training TABLESMART non produceva alcun rilevante effetto sull'attività delle sorgenti corticali dei ritmi EEG nei pazienti AD/MCI, suggerendo una specificità degli effetti di tale training sulla funzione cerebrale dei pazienti PD/PDMCI. Tale specificità potrebbe essere dovuta alla ben nota maggiore integrità dei sistemi colinergici nei pazienti con PD/PDMCI rispetto a quelli con AD/ADMCI. Si può ipotizzare che il training TABLESMART stimoli una maggiore rilascio neuro-protettivo di acetilcolina a livello corticale da parte dei neuroni ancora attivi e che l'effetto sia amplificato nel caso di un contingente neuronale sufficiente quale quello atteso nei pazienti con PD/PDMCI. Questa ipotesi dovrà essere verificata da futuri studi di cross-validazione svolti in questi pazienti. L'ipotesi è che gli effetti benefici del training TABLESMART sui pazienti PD/PDMCI sia accompagnato ad un aumento dell'attività colinergica corticale rispecchiata da registrazioni di tomografia ad emissione di positroni con ligandi radioattivi per recettori, trasportatori o enzimi di degrado dell'acetilcolina a livello cerebrale.

Conclusioni del progetto



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

I risultati del progetto forniscono una prima importante evidenza dell'effetto positivo di un allenamento delle funzioni cognitive tramite l'utilizzo quotidiano casalingo di una applicazione su tablet (training TABLESMART) nei pazienti PD/PDMCI, incoraggiando lo sviluppo di uno studio finale di cross-validazione prima dell'uso clinico di questa procedura, gratuita e non invasiva, per mitigare il deterioramento dei meccanismi neurofisiologici oscillatori alla base delle fluttuazioni dell'*arousal* corticale e della vigilanza dovuto a tale condizione patologica.

Prodotti della Ricerca

- Verifica sperimentale di una nuova riabilitazione cognitiva denominata TABCOG che consiste in una batteria di 8 test computerizzati (visuo-motorio generale, pianificazione visuo-spaziale, pianificazione per categorie, memoria episodica a breve termine visuospatiale, memoria episodica a breve termine per categorie, attenzione visuo-spaziale – Posner, attenzione per categorie – Trail Making A, attenzione per categorie– Trail Making B) su un tablet per l'allenamento quotidiano delle funzioni cognitive.
- Generazione di un database esteso di dati clinici, neuropsicologici e EEG (registrati in condizioni di veglia rilassata a occhi chiusi) in soggetti Nold, AD/ADMCI e PD/PDMCI. Parte del database EEG si riferisce ad una condizione precedente e successiva a un programma di allenamento delle funzioni cognitive tramite l'utilizzo quotidiano di una applicazione su tablet (training TABCOG).

Elenco delle pubblicazioni che illustrano i risultati della Ricerca

- Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, Noce G, Cordone S, Lopez S, Soricelli A, Ferri R, Nobili FM, Famà F, Aarsland D, Orzi F, Buttinelli C, Giubilei F, Onofri M, Stocchi F, Stirpe P, Fuhr P, Gschwandtner U, Ransmayr G, Caravias G, Garn H, Sorpresi F, Pievani M, Frisoni GB, Franciotti R, Bonanni L, and De Pandis MF. Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in subjects with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases: an EEG study. Pending major revisions in *Journal of Alzheimer's Disease*.
- Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, Noce G, Cordone S, Lopez S, Soricelli A, Ferri R, Nobili FM, Arnaldi D, Aarsland D, Orzi F, Buttinelli C, Giubilei F, Onofri M, Stocchi F, Stirpe P, Fuhr P, Gschwandtner U, Ransmayr G, Caravias G, Garn H, Sorpresi F, Pievani M, Frisoni GB, Franciotti R, De Pandis MF, and Bonanni L. Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in patients with dementia due to Alzheimer's and Lewy body diseases: an EEG study. Pending major revisions in *Neurobiology of Aging*.



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

- Triggiani AI, Bevilacqua V, Brunetti A, Lizio R, Tattoli G, Cassano F, Soricelli A, Ferri R, Nobili FM, Gesualdo L, Barulli MR, Tortelli R, Cardinali V, Giannini A, Spagnolo P, Armenise S, Buenza G, Scianatico G, Logroscino G, Lacidogna G, Orzi F, Buttinelli C, Giubilei F, Del Percio C, Frisoni GB, and Babiloni C. Classification of healthy subjects and Alzheimer's disease patients with dementia from cortical sources of resting state EEG rhythms: A study using artificial neural networks. Accepted in *Frontiers in Neuroscience*.
- Babiloni C, Triggiani AI, Lizio R, Cordone S, Tattoli G, Bevilacqua V, Soricelli A, Ferri R, Nobili F, Gesualdo L, Millán-Calenti JC, Buján A, Tortelli R, Cardinali V, Barulli MR, Giannini A, Spagnolo P, Armenise S, Buenza G, Scianatico G, Logroscino G, Frisoni GB and Del Percio C. Classification of Single Normal and Alzheimer's Disease Individuals from Cortical Sources of Resting State EEG Rhythms. *Front. Neurosci.*, 23 February 2016.
- Babiloni C, Del Percio C, Caroli A, Salvatore E, Nicolai E, Marzano N, Lizio R, Cavedo E, Landau S, Chen K, Jagust W, Reiman E, Tedeschi G, Montella P, De Stefano M, Gesualdo L, Frisoni GB, Soricelli A. Cortical sources of resting state EEG rhythms are related to brain hypometabolism in subjects with Alzheimer's disease: an EEG-PET study. *Neurobiol Aging*. 2016 Aug 31;48:122-134.
- Babiloni C, Lizio R, Marzano N, Capotosto P, Soricelli A, Triggiani AI, Cordone S, Gesualdo L, Del Percio C. Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *Int J Psychophysiol*. 2016 May;103:88-102.

Babiloni C, Infarinato F, Triggiani AI, Lizio R, Del Percio C, Marzano N, Richardson JC. Resting state EEG rhythms as network disease markers for drug discovery in Alzheimer's disease. *Recent advances in the treatment of Alzheimers*. Summer 2013, Volume 10, Issue 2, Pages e85–e90

Costo Complessivo del progetto - Finanziamento Ministero Salute

Costo Complessivo progetto: € 540000

Finanziamento Ministero Salute: € 540000