

**A – NEUROLOGIA CLINICA  
E COMPORTAMENTALE**

CARLO CALTAGIRONE

*Università di Roma Tor Vergata – Fondazione Santa Lucia*

## **A.1 – DIAGNOSI FUNZIONALE DEI DEFICIT NEUROLOGICI E LORO RIABILITAZIONE**

- A.1.1 – Storia naturale e determinanti prognostici delle demenze  
(*Massimo Musicco*)
- A.1.2 – Studio della relazione tra riconoscimento delle espressioni facciali di emozioni, apatia ed empatia nella malattia di Parkinson  
(*Gianfranco Spalletta*)
- A.1.3 – Studio osservazionale sulla mortalità di soggetti anziani trattati con farmaci antipsicotici convenzionali e non convenzionali  
(*Massimo Musicco*)
- A.1.4 – Valutazione della memoria prospettica in pazienti con esiti di trauma cranio-encefalico (*Giovanni Augusto Carlesimo*)
- A.1.5 – Valutazione multidimensionale neuropsicologica, comportamentale, e neuroradiologica di soggetti con Mild Cognitive Impairment e demenza di Alzheimer: analisi trasversale e longitudinale dell'anosognosia come predittore di decorso clinico  
(*Gianfranco Spalletta*)

## **A.2 – INDICI PREDITTIVI DI EFFICACIA RIABILITATIVA DEL DEFICIT COGNITIVO NEI PAZIENTI NEUROLOGICI**

- A.2.1 – Electronic health record in day hospital neuromotorio  
(*Roberta Annicchiarico*)
- A.2.2 – iWalker: un nuovo supporto per la deambulazione  
(*Roberta Annicchiarico*)
- A.2.3 – Studio clinico e strumentale in una popolazione di soggetti affetti da Mild Cognitive Impairment per la ricerca di fattori di rischio vascolari predittivi di uno sviluppo di un quadro di demenza  
(*Elio Troisi*)
- A.2.4 – Studio dei processi di memoria prospettica nei pazienti con mild cognitive impairment (*Roberta Perri, Alberto Costa*)
- A.2.5 – Studio sull'effetto della terapia dopaminergica sui processi di memoria dichiarativa nei pazienti con malattia di Parkinson  
(*Alberto Costa*)
- A.2.6 – Un progetto di sorveglianza telefonica e di rilevazione degli incidenti domestici in pazienti con Sclerosi Multipla (*Ugo Nocentini*)

## **A.3 – METODICHE INNOVATIVE PER LA DIAGNOSI DEL DEFICIT NEUROLOGICO A FINI RIABILITATIVI**

- A.3.1 – Analisi di parametri infiammatori, cellulari e molecolari, in corso di malattia cerebrovascolare (*Paola Bossù*)
- A.3.2 – Analisi di parametri infiammatori, cellulari e molecolari, in corso di malattia neurodegenerativa (*Paola Bossù*)
- A.3.3 – Il ruolo delle regioni dorso-laterali e mediali dell'area 10 di Brodman nei processi di memoria prospettica: uno studio di fMRI (*Giovanni Augusto Carlesimo*)
- A.3.4 – Il substrato neurale della rappresentazione strutturale visiva e degli effetti categoria specifici: studio di fMRI (*Gian Daniele Zannino*)

- A.3.5 – Neuroriabilitazione dei pazienti con eminegligenza spaziale mediante metodiche di stimolazione magnetica transcranica ripetitiva  
(*Giacomo Koch*)
- A.3.6 – Ruolo delle cortece motorie nell'analisi del tempo passato e futuro: studio con stimolazione magnetica transcranica in soggetti sani giovani e anziani e in pazienti con Mild Cognitive Impairment (MCI)  
(*Massimiliano Oliveri*)
- A.3.7 – Studio della connettività funzionale parietale-motoria mediante metodiche di stimolazione magnetica transcranica e Risonanza Magnetica con Trattografia (*Giacomo Koch*)

## **A.1 – DIAGNOSI FUNZIONALE DEI DEFICIT NEUROLOGICI E LORO RIABILITAZIONE**

### **A.1.1 – Storia naturale e determinanti prognostici delle demenze** (*Massimo Musicco*)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Demenze, storia naturale, determinanti prognostici.

**Altri Enti coinvolti:** Consiglio Nazionale delle Ricerche (Istituto di Tecnologie Biomediche).

#### **Descrizione**

La storia naturale delle demenze è scarsamente conosciuta. Con ogni probabilità questa scarsa conoscenza è conseguenza della grande variabilità che si osserva tra i pazienti. Una migliore conoscenza della storia naturale di queste malattie sarebbe di grande utilità per i clinici, pazienti e famigliari. L'individuazione poi di specifici fattori prognostici potrebbe dare indicazioni di grande utilità per una migliore conoscenza della patogenesi di queste malattie.

Il progetto si caratterizzerà come uno studio di coorte multicentrico su pazienti con demenza e Mild Cognitive Impairment di nuova diagnosi. All'arruolamento i pazienti saranno valutati dal punto di vista clinico generale, cognitivo e con indagini di neuroimaging. Ogni soggetto incluso sarà rivalutato ogni sei mesi per un periodo di almento tre anni.

#### **Attività previste**

Inizierà il reclutamento dei pazienti in 23 centri neurologici che hanno aderito allo studio.

### **A.1.2 – Studio della relazione tra riconoscimento delle espressioni facciali di emozioni, apatia ed empatia nella malattia di Parkinson** (*Gianfranco Spalletta*)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Malattia di Parkinson, comportamento, empatia.

**Altri Enti coinvolti:** Ospedale Sant'Andrea di Roma; Policlinico Tor Vergata di Roma.

#### **Descrizione**

##### *Introduzione*

L'apatia è definita come la diminuzione o la mancanza di motivazione, interesse ed emozioni che non possono essere attribuite ad una qualsiasi com-

promissione della consapevolezza o ad un disturbo emotivo o cognitivo<sup>[1]</sup>. La neuroanatomia funzionale dell'apatia è stata studiata principalmente in pazienti affetti da demenza, nei quali l'apatia rappresenta uno dei sintomi frequentemente presenti all'esordio di malattia<sup>[2]</sup>. Precedenti studi hanno identificato nell'apatia il coinvolgimento della corteccia frontale inferiore<sup>[3]</sup>, del circuito cingolato anteriore con le sue proiezioni ad altre regioni limbiche<sup>[4]</sup> e dei gangli della base<sup>[4,5]</sup>. Sulla base di tali conoscenze neuroanatomiche, che evidenziano il coinvolgimento di strutture cerebrali tipicamente compromesse nella malattia di Parkinson (MP)<sup>[6]</sup>, non sorprende l'alta prevalenza di apatia nei soggetti affetti da tale patologia (dal 16 al 42%)<sup>[7,8]</sup>.

Ci sono evidenze che l'apatia nella MP non è correlata alla gravità dei sintomi motori mentre sembra essere collegata alle abilità esecutive del soggetto<sup>[9]</sup>. Inoltre, alcuni sintomi apatici, come l'appiattimento affettivo, possono dare origine alla perdita di empatia, ovvero all'incapacità di riconoscere ed esperire le emozioni provate da altre persone. A tale proposito, studi precedenti suggeriscono che una riduzione della capacità empatica possa influire negativamente sul processo di riconoscimento facciale delle emozioni<sup>[10,11]</sup>. Ci sono prove, infatti, che le strutture del cervello rispondenti alle emozioni sono attivate anche durante il processo di identificazione delle stesse emozioni espresse da altri<sup>[10,12]</sup>. Tali prove suggeriscono che il danno anatomico o funzionale di diversi circuiti neurali possa condurre all'incapacità di sperimentare emozioni così come alla compromissione del riconoscimento delle emozioni espresse da altri individui.

Negli ultimi anni numerosi studi si sono focalizzati sulla compromissione del riconoscimento di emozioni facciali in pazienti con MP, con risultati piuttosto contraddittori<sup>[13]</sup> anche se la maggior parte di questi studi concorda nell'identificare una compromissione nel riconoscimento dell'espressione facciale del disgusto. La possibile correlazione tra apatia e deficit nel riconoscimento di emozioni facciali nella MP, tuttavia, ha ricevuto poca attenzione, con evidenze limitate solo all'osservazione che sia l'apatia che il riconoscimento di emozioni possono essere compromessi dalla stimolazione profonda del cervello ad alta frequenza a livello dei nuclei subtalami (DBS)<sup>[14]</sup>.

### *Obiettivi dello studio*

Nel nostro studio ci proponiamo di:

1) Indagare, con scale specifiche e validate per valutare i disturbi comportamentali nelle malattie neurologiche, la relazione tra compromissione del riconoscimento delle espressioni facciali di emozioni e severità dell'apatia in un gruppo di pazienti con MP in terapia dopaminergica stabile.

2) Studiare la prevalenza dei disturbi comportamentali, in particolare dell'apatia, associati a tale disturbo del movimento.

3) Valutare la relazione tra i sintomi psicopatologici e quelli neuropsicologici nei pazienti con MP.

4) Indagare le differenze nel riconoscimento di espressioni facciali di emozioni tra pazienti con MP idiopatico e soggetti sani di controllo (HC).

## Attività previste

### *Soggetti*

In questo studio saranno inclusi 70 pazienti affetti da malattia di Parkinson idiopatico reclutati ambulatorialmente. Saranno, inoltre, reclutati 70 soggetti sani di controllo di pari età, sesso, scolarità ed appartenenti alla stessa area geografica dei pazienti con MP.

### *Criteri di inclusione*

- Diagnosi di disturbo del movimento effettuata sulla base di criteri clinico-diagnostici internazionali<sup>[15]</sup>.
- Età compresa tra 35 e 85 anni.
- Sottoscrizione di un consenso informato scritto.

### *Criteri di esclusione*

- Presenza di malattie mediche principali gravi (gravi patologie cardiache, epatiche, renali, del sistema endocrino o metabolico).
- Dipendenza ed abuso di droghe, trauma cranico e disturbi psichiatrici importanti.
  - Comorbilità per altra patologia neurologica.
  - Gravi disturbi sensoriali (deficit di vista e di udito) che non permettano la valutazione.
- Saranno reclutati soggetti di controllo che risulteranno sani ad una valutazione neurologica e psichiatrica accurata.

### *Procedure di valutazione*

Tutti i pazienti e tutti i soggetti di controllo saranno valutati con una batteria psicopatologica ed una batteria neuropsicologica.

La *batteria psicopatologica* comprenderà: Hamilton Depression Rating Scale<sup>[16]</sup>, Beck Depression Inventory<sup>[17]</sup>, Hamilton Anxiety Rating Scale<sup>[18]</sup>, Toronto Alexithymia Scale<sup>[19]</sup>, Penn Emotional Recognition Test<sup>[20]</sup>, Snaith-Hamilton Pleasure Scale<sup>[21]</sup>, Parkinson Psychosis Rating Scale<sup>[22]</sup>, Apathy Rating Scale<sup>[8]</sup>, Euroqol Rating Scale<sup>[23]</sup>, criteri diagnostici per apatia<sup>[1]</sup>, depressione, disturbo di panico e disturbo d'ansia generalizzato nella malattia di Parkinson<sup>[24]</sup>.

La *batteria neuropsicologica* comprenderà: Mini Mental State Examination<sup>[25]</sup>, Test delle 15 parole di Rey<sup>[26]</sup>, Wisconsin Card Sorting Test forma ridotta<sup>[27]</sup>, Stroop Color-Word Test forma ridotta<sup>[28]</sup>, Fluidità Verbale Semantica<sup>[26]</sup>, Fluidità Verbale Fonologica<sup>[26]</sup>, Costruzione Frasi<sup>[26]</sup>, Copia Immediata e Differita della Figura di Rey<sup>[26]</sup>.

Solo i pazienti affetti da disturbo del movimento saranno valutati con una batteria neurologica che comprenderà: anamnesi sociodemografica e clinica, Unified Parkinson's Disease Rating Scale parte 1,2,3<sup>[29]</sup>, Scala Hoehn & Yahr<sup>[30]</sup>.

1. Marin RS (1991) *J Neuropsych Clin Neurosci* 3: 243-254.
2. Robert PH, Clairet S, Benoit M et al. (2002) *Int J Geriatr Psychiatry* 17: 1099-1105.
3. Benoit M, Koulibaly PM, Migneco O, Darcourt J, Pringuey DJ, Robert PH (2002) *Psychiatry Res* 114: 103-111.
4. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) *Annu Rev Neurosci* 9: 357-381.
5. Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV (1996) *Prog Brain Res* 107: 485-511.
6. Saint-Cyr JA (2005) *Adv Neurol* 96: 1-16.
7. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG et al. (1999) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 492-496.
8. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG (1992) *J Neuropsych Clin Neurosci* 4: 134-139.
9. Pluck GC, Brown RG (2002) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 636-642.
10. Adolphs R, Damasio H, Tranel D, Cooper G, Damasio AR (2000) *J Neurosci* 20: 2683-2690.
11. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A et al. (2000) *Nat Neurosci* 3: 1049-1056.
12. Kirino E, Belger A, Goldman-Rakic P, McCarthy G (2000) *Brain* 122(Pt 5): 981-991.
13. Assogna F, Pontieri FE, Caltagirone C, Spalletta G (2008) *Eur Neuropsychopharmacol* 18: 835-848.
14. Drapier D, Peron J, Leray E et al. (2008) *Neuropsychologia* 46: 2796-2801.
15. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ (2001) *Neurology* 57: 1497-1499.
16. Hamilton M (1960) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
17. Beck AT, Steer RA (1987) *Beck Depression Inventory Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corp.
18. Hamilton M (1983) In: Trimble MR (ed) *Benzodiazepines Divided*, New York, John Wiley & Sons.
19. Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ (1994) *J Psychosom Res* 38: 23-32.
20. Gur RC, Sara R, Hagendoorn M, Marom O et al. (2002) *J Neurosci Methods* 115(2): 137-143.
21. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A et al. (1995) *Br J Psychiatry* 167: 99-103.
22. Friedberg G, Zoldan J, Weizman A, Melamed E (1998) *Clin Neuropharmacol* 21: 280-284.
23. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N (2000) *Mov Disord* 15: 1112-1118.
24. Starkstein S, Merello M (2002) *Psychiatric and Cognitive Disorders in Parkinson's Disease*, Cambridge University Press.
25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) *J Psychiatr Res* 12: 189-198.
26. Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G (1996) *Eur Neurol* 36: 378-384.
27. Greve KW (2001) *Clin Neuropsychol* 15: 228-234.
28. Stroop J (1935) *J Exper Psychol* 18: 643-662.
29. Langston JW, Widner H, Goetz CG et al. (1992) *Mov Disord* 7: 2-13.
30. Hoehn MM, Yahr MD (1967) *Neurology* 17: 165-181.

**A.1.3 – Studio osservazionale sulla mortalità di soggetti anziani trattati con farmaci antipsicotici convenzionali e non convenzionali**  
(Massimo Musicco)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Antipsicotici, anziano, mortalità.

**Altri Enti coinvolti:** Consiglio Nazionale delle Ricerche (Istituto di Tecnologie Biomediche); Osservatorio Epidemiologico ASL di Milano.

**Descrizione**

Gli antipsicotici sono frequentemente utilizzati nelle persone anziane. La principale indicazione è lo stato confusionale che può essere causato da numerose malattie e condizioni. Tra le malattie le demenze, quando si accompagnano a disturbi psicologici e comportamentali, richiedono spesso l'utilizzo di questi farmaci. Attualmente sono disponibili antipsicotici di tipo convenzionale e di tipo non convenzionale. Questi ultimi di più recente immissione nel mercato sono ritenuti altrettanto efficaci dei farmaci tradizionali ma gravati di minori effetti indesiderati. È per questo motivo che gli antipsicotici non convenzionali vengono preferiti nel caso delle persone anziane e più in generale fragili.

Alcuni studi randomizzati e controllati su soggetti anziani hanno però evidenziato un eccesso di rischio di eventi cerebrovascolari in pazienti con demenza assegnati al trattamento con antipsicotici non convenzionali. In conseguenza di questa segnalazione le autorità sanitarie di tutto il mondo hanno limitato l'uso di questi farmaci. Anche se nell'anziano con disturbi comportamentali e psicologici sono innanzitutto consigliati interventi di carattere non farmacologico l'utilizzo degli antipsicotici risulta spesso inevitabile. La limitazione all'uso degli antipsicotici non convenzionali ha quindi indirettamente favorito l'uso dei farmaci convenzionali. Non è però oggi noto se gli antipsicotici convenzionali abbiano un profilo di tollerabilità migliore rispetto ai non convenzionali.

Obiettivo di questo studio è pertanto quello di valutare e confrontare la mortalità in anziani esposti al trattamento con antipsicotici convenzionali e non-convenzionali.

**Attività previste**

Saranno interrogate le fonti informative sanitarie della città di Milano e di altre quattro regioni italiane al fine di costruire una coorte di anziani che utilizzano farmaci antipsicotici. Di questa coorte verrà studiata la mortalità tramite appropriate tecniche di linkage con gli archivi di mortalità. La mortalità degli utilizzatori di farmaci tipici verrà confrontata con quella dei farmaci non convenzionali.

#### **A.1.4 – Valutazione della memoria prospettica in pazienti con esiti di trauma cranio-encefalico** (Giovanni Augusto Carlesimo)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Trauma cranico, memoria prospettica, funzioni esecutive.

##### **Descrizione**

###### *Introduzione*

Nella vita quotidiana ciascun individuo è impegnato nella realizzazione di un insieme di attività o intenzioni tra loro in competizione che, in alcuni casi, è necessario posticipare nel tempo. Lo studio dei processi cognitivi implicati in tali funzioni, formalmente comprese nel costrutto teorico di Memoria Prospettica (MP), rappresenta una tematica emergente per le neuroscienze. L'interesse scientifico è in parte motivato dalla rilevanza clinica che riveste l'impatto di un deficit di MP sulla qualità della vita [Burgess 2000; Einstein et al. 1992; Kliegel e Martin 2003]. Dare seguito ad un progetto, assumere una terapia medica o rispettare un appuntamento sono, infatti, solo alcune delle attività la cui esecuzione può risultare seriamente compromessa. A tale riguardo, è stato documentato come i disturbi della MP siano tra i maggiori predittori di disabilità funzionale in pazienti con patologie neurologiche [Burgess 2000]. Assume particolare rilievo, dunque, la possibilità sia di allestire strumenti psicometrici che consentano una valutazione puntuale della MP che di raggiungere una migliore comprensione dei meccanismi neurali implicati, al fine di acquisire indicazioni utili sulle abilità funzionali dei pazienti e sull'opportunità di predisporre mirati interventi terapeutici o di assistenza.

Gli studi neuropsicologici finora eseguiti indicano sostanzialmente che: (a) la MP è precocemente compromessa nelle fasi precliniche della demenza [Huppert, Beardsall 1993; Jones et al. 2006; Troyer, Murphy 2007]; (b) le lesioni corticali prefrontali hanno un'alta probabilità di produrre deficit di MP [Burgess 2000; Burgess, Shallice 1997]; (c) la MP è particolarmente vulnerabile in quei soggetti in cui è presente una disregolazione dei circuiti dopaminergici fronto-striatali [Costa et al. 2008a; Costa et al. 2008b; Kliegel et al. 2005].

Uno spazio particolare in questo ambito di ricerca è stato dedicato allo studio della MP in persone colpite da trauma cranio-encefalico (TCE). È noto che in questi pazienti il deficit cognitivo è caratterizzato prevalentemente da un coinvolgimento dell'attenzione, delle funzioni esecutive e della memoria dichiarativa in relazione ad una sofferenza delle strutture fronto-temporali dell'encefalo [De Luca et al. 2000; Levin 1995; Levin e Kraus 1994]. I dati sull'efficienza della MP in questi pazienti sono sostanzialmente coerenti con quanto appena riportato, evidenziandone una significativa riduzione [Carlesimo et al. 2004; Henry et al. 2007].

Secondo alcune ipotesi, il deficit di MP che colpisce i pazienti con TCE potrebbe dipendere da: (a) una riduzione delle capacità di memoria retrospettiva; (b) una difficoltà ad utilizzare strategie di monitoraggio e organizzazione dell'informazione; (c) un'alterazione della capacità di avviare spontaneamente

comportamenti finalizzati. Inoltre, in una prospettiva neurobiologica, è stata alternativamente ipotizzata un'associazione tra deficit di MP e una sofferenza delle strutture temporo-mesiali ovvero frontali dell'encefalo [Carlesimo et al. 2004; Henry et al. 2007]. Se, da un lato, dunque, la MP appare compromessa nei pazienti con TCE, dall'altro lato, non è chiara quale sia la natura del deficit.

L'obiettivo dello studio è quello di valutare i deficit di MP in persone che hanno subito un trauma cranico e di esaminarne la relazione con i processi di memoria dichiarativa ed esecutivi. Un ulteriore obiettivo è di indagare l'associazione tra deficit di MP e la localizzazione e l'estensione di specifiche lesioni cerebrali.

### *Soggetti e metodi*

Parteciperanno allo studio 20 pazienti con esiti stabilizzati di grave TCE e 20 soggetti di controllo sani (HCs) dopo avere dato il proprio consenso informato. In base ai risultati di una batteria di test neuropsicologici, saranno inclusi nello studio 10 pazienti TCE con un profilo neuropsicologico di tipo amnesico ed un secondo gruppo di 10 soggetti con un profilo disesecutivo.

Per la valutazione della MP sarà allestita una procedura event-based. In generale, i paradigmi event-based richiedono che il soggetto si ricordi spontaneamente l'intenzione di eseguire una determinata azione alla presentazione di uno stimolo target mentre lo stesso è impegnato in una attività intercorrente o ongoing task. Nel nostro caso, l'ongoing task consiste nella riproduzione verbale di sequenze di 4 parole nell'ordine di presentazione ovvero nell'ordine inverso. Il compito propriamente di MP consiste nel fatto che all'apparire tra le parole della sequenza di una parola precedentemente definita come target (le parole target potranno essere una ovvero quattro in blocchi diversi), il soggetto dovrà attivarsi premendo un tasto sulla tastiera. Saranno calcolati due punteggi separati per l'accuratezza del compito MP e dell'ongoing task. Inoltre, relativamente al compito di MP saranno anche registrati i falsi allarmi ed i tempi di risposta. Alla conclusione di ciascun blocco sperimentale, la memoria per le parole target sarà valutata tramite una prova di recall ed un prova di riconoscimento.

La batteria neuropsicologica e la valutazione della MP saranno somministrate in due sessioni diverse in giorni consecutivi.

### *Analisi dati*

Saranno eseguiti confronti principali relativamente alla prestazione nel compito di MP tra il gruppo dei pazienti con TCE e quello degli HCs. Nei pazienti con TCE, saranno inoltre valutate le possibili correlazioni tra le prestazioni al test di MP e le prestazioni ai test di memoria e di funzioni esecutive e l'estensione e la localizzazione delle lesioni cerebrali.

### **Risultati attesi**

Il principale risultato atteso è che i pazienti con TCE siano compromessi rispetto agli HCs nella componente di MP del compito sperimentale. Ci si attende inoltre che i due sottogruppi con TCE abbiano prestazioni deficitarie

nel compito di MP per ragioni diverse: (a) il gruppo con profilo disesecutivo per una difficoltà ad attivare l'esecuzione del compito al presentarsi dell'evento target senza presentare difficoltà nel ricordo dell'evento stesso; (b) il gruppo con profilo amnesico per una difficoltà specifica a ricordare lo stimolo target associato all'intenzione. Una ulteriore prediction è relativa alla localizzazione delle lesioni cerebrali nei due sottogruppi. In particolare, ci si attende che nel gruppo con profilo cognitivo amnesico risultino prevalentemente coinvolte le strutture temporali mentre, diversamente, nel gruppo con profilo disesecutivo dovrebbero essere maggiormente interessate le regioni frontali dell'encefalo.

- Burgess PW (2000) *Psychological Research* 63: 279-288.
- Burgess PW, Shallice T (1997) In: Conway MA (eds) *Cognitive models of memory*. Hove: Psychology Press.
- Carlesimo GA, Casadio P, Caltagirone C (2004) *Journal of the International Neuropsychological Society* 10: 679-688.
- Costa A, Peppe A, Brusa L, Caltagirone C, Gatto I, Carlesimo GA (2008a) *Journal of the International Neuropsychological Society* 14: 601-610.
- Costa A, Peppe A, Caltagirone C, Carlesimo GA (2008b) *Neuropsychology* 22: 283-292.
- De Luca J, Schultheis MT, Madigan NK, Christodoulou C, Averill A (2000) *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 81: 1327-1333.
- Einstein GO, Holland LJ, McDaniel MA, Guynn MJ (1992) *Psychology and aging* 1: 471-478.
- Henry JD, Phillips LH, Crawford JR, Kliegel M, Theodorou G, Summers F (2007) *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 29: 457-466.
- Huppert FA, Beardsall L (1993) *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 15: 805-821.
- Jones S, Livner A, Backman L (2006) *Neuropsychology* 20: 144-152.
- Kliegel M, Martin M (2003) *International Journal of Psychology* 38: 193-194.
- Kliegel M, Phillips LH, Lemke U, Kopp UA (2005) *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 76: 1501-1505.
- Levin H (1995) *Journal of Neurotrauma* 12: 601-610.
- Levin H, Kraus MF (1994) *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 6: 443-454.
- Troyer AM, Murphy KJ (2007) *Journal of the International Neuropsychological Society* 13: 365-369.

### Attività previste

- Selezione campione di studio.
- Raccolta dati demografici e cognitivi.
- Raccolta dati di neuroimaging.
- Analisi ed elaborazione statistica dei dati preliminari.

**A.1.5 – Valutazione multidimensionale neuropsicologica, comportamentale, e neuroradiologica di soggetti con Mild Cognitive Impairment e demenza di Alzheimer: analisi trasversale e longitudinale dell'anosognosia come predittore di decorso clinico (Gianfranco Spalletta)**

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Demenza di Alzheimer, consapevolezza di malattia, comportamento.

**Altri Enti coinvolti:** Ospedale Sant'Andrea di Roma; Policlinico di Roma Tor Vergata.

**Descrizione**

*Introduzione*

Col termine “demenza” si intende un grave disturbo neurodegenerativo che colpisce il Sistema Nervoso Centrale, caratterizzato da una complessa e multivariata fenomenologia, costituita da modificazioni cognitive, funzionali e psichiatriche. Tra le demenze primarie più diffuse la malattia di Alzheimer (AD) ha una prevalenza nettamente superiore alle altre forme (80-90% a seconda degli studi). Il tasso di prevalenza varia da meno dell'1% per le persone al di sotto dei 60 anni a più del 40% per gli anziani al di sopra di 85 anni. Per porre la diagnosi di AD, secondo i criteri diagnostici pubblicati (DSM-IV, ICD-10, NINCDS-ADRDA), deve essere documentata la presenza di un deterioramento cognitivo caratterizzato da compromissione della memoria e altri ambiti cognitivi (es. prassia, linguaggio, funzioni esecutive) di gravità tale da interferire con l'autonomia funzionale del paziente. Tali disturbi non devono essere accompagnati da alterazioni dello stato di coscienza e devono essere presenti per un periodo minimo di 6 mesi.

In fase iniziale, il deterioramento è tipicamente a carico della memoria episodica, mentre con l'avanzare del processo dementigeno, la compromissione si estende sia ad altri settori della memoria che ad altri domini cognitivi come abilità visuospatiali e funzioni esecutive. I disturbi comportamentali più frequenti sono: depressione, apatia, ansia, comportamento motorio aberrante, irritabilità, ritiro sociale.

La consapevolezza di malattia appare generalmente intatta in fase iniziale e spesso correlata alla presenza di depressione, mentre negli stadi più avanzati si assiste a una progressiva perdita di insight (anosognosia)<sup>[1]</sup>. La sottovalutazione dei deficit induce i pazienti con AD a non sviluppare alcuna strategia compensatoria, aumenta il rischio di comportamenti pericolosi e aggrava lo stress a carico del caregiver<sup>[2-4]</sup>. La fenomenologia dell'anosognosia appare ben descritta in letteratura, in particolare alcuni studi suggeriscono che i pazienti con AD mostrano una ridotta consapevolezza per i deficit cognitivi ed affettivi, mentre la consapevolezza dei problemi di area psichiatrica e comportamentale sarebbe preservata più a lungo<sup>[1]</sup>. Alcune ricerche hanno messo

in evidenza delle correlazioni positive tra anosognosia nell'AD ed alcune variabili demografiche e cliniche, in particolare l'età d'esordio della malattia, la durata della malattia, cambiamenti di personalità e/o d'umore significativi, tratti di personalità antecedenti alla malattia, e strategie di coping verso la malattia<sup>[5-7]</sup>, il livello d'istruzione e la condizione lavorativa antecedente all'esordio di malattia<sup>[8]</sup>. Al contrario, i correlati neuroanatomici non sono ancora stati identificati chiaramente. Infatti, il coinvolgimento delle aree cerebrali frontali e parieto-temporali e dell'ippocampo<sup>[9-14]</sup> è stato descritto in numerosi studi, tuttavia, lo specifico ruolo di queste aree nell'anosognosia non è stato ancora spiegato.

Un altro filone di ricerca si è concentrato sui correlati neuropsicologici dell'anosognosia nell'AD. Numerosi studi hanno evidenziato un'elevata associazione tra anosognosia e funzioni esecutive<sup>[15-17]</sup>, memoria verbale, comprensione verbale, fluenza semantica verbale e memoria visiva<sup>[3,13]</sup>.

Recentemente, il tema della consapevolezza di malattia è stato indagato anche nel Mild Cognitive Impairment (MCI). In effetti, benché le lamentele soggettive rispetto ai disturbi di memoria rappresentino un criterio diagnostico dell'MCI, è stato ipotizzato che una riduzione della consapevolezza dell'entità dei disturbi possa rappresentare un indice predittivo di conversione in AD<sup>[18-21]</sup>.

### *Obiettivi*

In questo studio ci proponiamo di:

- 1) Indagare con scale specifiche, validate per indagare i disturbi di consapevolezza di malattia, la frequenza dell'anosognosia nei soggetti con malattia di Alzheimer e con MCI ed evidenziare possibili differenze nella consapevolezza di malattia nei due gruppi di pazienti.
- 2) Approfondire le conoscenze sui disturbi cognitivi correlati all'anosognosia.
- 3) Indagare i correlati neuroanatomici cerebrali dell'anosognosia nell'AD e nell'MCI.

### **Attività previste**

#### *Soggetti*

Nello studio saranno inclusi 50 soggetti con demenza di Alzheimer probabile (AD) di grado lieve-moderato, 50 soggetti con diagnosi di Mild Cognitive Impairment (MCI) e 50 soggetti sani di controllo.

#### *Criteri di inclusione*

- Età superiore ai 50 anni.
- Diagnosi di probabile AD secondo i criteri NINCDS-ADRDA<sup>[22]</sup> o diagnosi di MCI secondo i criteri proposti da Petersen et al.<sup>[23]</sup>.

#### *Criteri di esclusione*

- Presenza in anamnesi di stroke o traumi cerebrali pregressi.
- Comorbidità con altre patologie neurologiche.

- Gravi malattie internistiche, comorbidità con disturbi psichiatrici (es.: schizofrenia).
- Presenza in anamnesi di abuso di alcol e/o sostanze stupefacenti.

#### *Procedure di valutazione di Risonanza Magnetica Strutturale*

Tutti i pazienti e tutti i soggetti di controllo saranno sottoposti ad una risonanza magnetica 3 Tesla con metodica T1 pesata ad alta risoluzione e metodica di Diffusion Tensor Imaging.

#### *Batteria Neuropsicologica*

I pazienti con AD e MCI saranno valutati al baseline (giorno 0), a 6 mesi e a 12 mesi dalla prima valutazione.

A tutti i soggetti sarà anche somministrata una batteria completa di test neuropsicologici quali: test di memoria verbale a breve e a lungo termine (Test delle 15 parole di Rey a richiamo immediato e differito) test di memoria visuo-spaziale a breve e a lungo termine (Memoria visiva immediata, Rievocazione della figura complessa di Rey-Osterrieth); test di shifting dell'attenzione e pianificazione frontale (test di Stroop, Modified Wisconsin Card Sorting Test); prove di prassia costruttiva elementare (Copia di figure a mano libera e con elementi di programmazione) e complessa (Copia della figura di Rey-Osterrieth); test di attenzione semplice e divisa (Barrage doppio); test di livello intellettuale (Matrici Progressive Colorate di Raven '47); test per lo screening cognitivo (Mini Mental State Examination); test di linguaggio (Fluenza verbale fonologica e semantica, Costruzione di frasi).

I soggetti di controllo effettueranno la valutazione completa una sola volta.

#### *Valutazione dell'anosognosia*

A tutti i pazienti con AD e MCI saranno somministrati i seguenti test: Awareness Questionnaire for Dementia (AQ-D)<sup>[24]</sup> e Memory Insight Questionnaire<sup>[2]</sup>.

1. Rankin KP, Baldwin E, Pace-Savitsky C, Kramer JH, Miller BL (2005) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 632-639.
2. Marková IS, Berrios GE, Hodges JR (2004) *Neurol Psychiatry Brain Res* 11: 115-126.
3. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG (2006) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 719-725.
4. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Adrian J, Robinson RG (2007) *Eur J Neurol* 14: 455-460.
5. Gainotti G (1975) *Psychiatr Clin (Basel)* 8: 99-108.
6. Ownsworth T, Clare L, Morris R (2006) *Neuropsychol Rehabil* 16: 415-438.
7. Trouillet R, Gely-Nargeot MC, Derouesne C (2003) *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 1: 99-110.
8. Spitznagel MB, Tremont G (2005) *Arch Clin Neuropsychol* 20: 505-515.
9. Reed BR, Jagust WJ, Coulter L (1993) *J Clin Exp Neuropsychol* 15: 231-244.

10. Antoine C, Antoine P, Guermonprez P, Frigard B (2004) *Encephale* 30: 570-577.
11. Derousné C, Thibault S, Lagha-Pierucci S, Bandouin-Madec V, Ancrì D, Lacomblez L (1999) *Int J Geriatr Psychiatry* 14: 1019-1030.
12. Harwood DG, Sultzer DL, Feil D, Monserratt L, Freedman E, Mandelkern MA (2005) *Am J Geriatr Psychiatry* 13: 934-941.
13. Salmon E, Perani D, Herholz K, Marique P, Kalbe E, Holthoff V, Delbeuck X, Beuthien-Baumann B, Pelati O, Lespagnard S, Collette F, Garraux G (2006) *Hum Brain Mapp* 27: 588-597.
14. Salmon E, Ruby P, Perani D, Kalbe E, Laureys S, Adam S, Collette F (2005) *Prog Brain Res* 150: 287-298.
15. Gil R, Arroyo-Anllo EM, Ingrand P, Gil M, Neau JP, Ornon C, Bonnaud V (2001) *Acta Neurol Scand* 104: 296-300.
16. Michon A, Deweer B, Pillon B, Agid Y, Dubois B (1994) *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 57: 805-809.
17. Kashiwa Y, Kitabayashi Y, Narumoto J, Nakamura K, Ueda H, Fukui K (2005) *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 59: 697-704.
18. Clement F, Belleville S, Gauthier S (2008) *J Int Neuropsychol Soc* 14: 222-232.
19. Ries ML, Jabbar BM, Schmitz TW, Trivedi MA, Gleason CE, Carlsson CM, Rowley HA, Asthana S, Johnson SC (2007) *J Int Neuropsychol Soc* 13: 450-461.
20. Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L, Camacho Y, Pelton G, Liu X, Stern Y, Devanand DP (2002) *Neurology* 58: 758-764.
21. Vogel A, Hasselbalch SG, Gade A, Ziebell M, Waldemar G (2005) *Int J Geriatr Psychiatry* 20: 238-246.
22. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) *Neurology* 34: 939-944.
23. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999) *Arch Neurol* 56: 303-308.
24. Migliorelli R, Teson A, Sabe L, Petracca G, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein SE (1995) *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7: 338-344.

## **A.2 – INDICI PREDITTIVI DI EFFICACIA RIABILITATIVA DEL DEFICIT COGNITIVO NEI PAZIENTI NEUROLOGICI**

### **A.2.1 – Electronic health record in day hospital neuromotorio**

*(Roberta Annicchiarico)*

**Anno d’inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Cartella clinica, database, riabilitazione.

#### **Descrizione**

Il complesso ambiente dell’assistenza sanitaria è uno degli argomenti centrali della politica e dell’attività di governo, in Italia e in tutte le nazioni avanzate. Le sfide che occorre affrontare vanno dal controllo dei costi ad un servizio ai pazienti sempre più personalizzato ed evoluto. Le tecnologie informatiche e delle telecomunicazioni possono avere un ruolo fondamentale nel processo di trasformazione in atto. Ciò presuppone un cambiamento tecnologico e organizzativo rilevante se si vuole colmare il divario tra le soluzioni che sono oggi presenti in Sanità e le aspettative che hanno i cittadini e gli operatori della salute. A tale proposito viene utilizzato il termine eHealth per indicare la pratica dell’healthcare attraverso il supporto di strumenti informatici, personale specializzato e tecniche di comunicazione medico-paziente. L’eHealth è quindi il complesso delle risorse, soluzioni e tecnologie informatiche di rete applicate alla salute ed alla sanità.

La domanda in ambito sanitario si sta indirizzando verso soluzioni sempre più sofisticate nelle quali l’integrazione, l’interoperabilità e la condivisione dei dati diventano sempre più importanti, insieme alla richiesta di soluzioni fruibili non soltanto nei tradizionali ambiti operativi ma anche in un contesto allargato nel quale rientrano i medici di famiglia, le farmacie, gli operatori socio-sanitari e i pazienti stessi. È necessario pertanto accelerare il passaggio dalla carta ai moduli elettronici per tutti quei processi, ancora oggi tanti, che sono basati su supporti tradizionali (carta, fax, telefono, ecc.), nonché creare degli strumenti interni a ciascuna azienda per archiviare, reperire e condividere i documenti, creando dei “ponti” per collegare le isole che oggi formano l’arcipelago all’interno delle aziende dalla sanità.

Occorre poi creare delle infrastrutture per collegare i processi sanitari interni al mondo esterno, così da supportare la continuità di cura con adeguati strumenti informatici. Non si tratta soltanto di inviare e ricevere documenti in formati standard e aperti, ma di rendere accessibili dall’esterno alcuni processi aziendali con un’architettura orientata ai servizi (SOA – Service Oriented Architecture), così da consentire, per esempio, non solo la prenotazione via Web, ma anche la condivisione e l’impegno delle risorse in ambiti locali o regionali, come è il caso dei SovraCUP o CUP di area vasta, oppure l’accesso alla cartella clinica del paziente da parte del medico di famiglia.

Si tratta dunque di un cambiamento sostanziale nel modo di concepire l'informatica sanitaria che deve, in risposta ai nuovi scenari, ampliare il punto di vista dalle applicazioni alle infrastrutture, dalle funzioni ai servizi, ed essere basata su architetture coerenti con i nuovi modelli della sanità. Occorre quindi una visione integrata e un approccio sistematico alle nuove esigenze, che non può limitarsi all'adattamento o all'implementazione di nuove funzioni nelle tradizionali applicazioni sanitarie, ma deve poggiare su tecnologie, infrastrutture e strumenti di nuova generazione progettati in questa chiave.

### Obiettivo

Il progetto da noi proposto prevede la realizzazione di un Electronic Health Record (EHR) integrato all'interno di una piattaforma informatica completa, sicura ed efficiente per connettere informazioni, persone, sistemi e dispositivi. Tale EHR verrà creato per rispondere alle esigenze di una struttura di Day Hospital, dovrà pertanto garantire la possibilità di ricevere le informazioni dagli ospedali e possibilmente essere pensata per poter scambiare informazioni con il domicilio del paziente ed il suo care-giver.

Obiettivi principali del nostro progetto sono:

- creare un database;
- migliorare la qualità dell'informazione;
- migliorare lo scambio di informazione con il care-giver;
- migliorare la qualità dell'assistenza;
- migliorare la pianificazione delle attività quotidiane del paziente.

La creazione di una banca dati rappresenta ormai un requisito fondamentale per garantire all'utente un servizio di qualità; infatti è solo attraverso la conoscenza e l'elaborazione dei dati raccolti nel tempo che è possibile migliorare i servizi e sviluppare ricerca scientifica. Naturalmente le informazioni che vengono trasmesse devono essere di buona qualità e devono essere sicure. Un canale efficiente e sicuro attraverso cui far fluire le informazioni è in grado di snellire pratiche abitualmente indagine risultando in una ottimizzazione delle risorse e in una migliore organizzazione delle attività che il paziente deve svolgere quotidianamente.

- American College of Physicians. ACP Revitalization Summit, 1-2 November 2003. Revitalization theme 2. Accessed at [www.acponline.org/revitalization/summit.htm](http://www.acponline.org/revitalization/summit.htm) on 12 April 2005.
- Doctors' office quality-information technology. Accessed at [www.doqit.org/dcs/ContentServer?pagename=DOQIT/DOQITPage/PageTemplate](http://www.doqit.org/dcs/ContentServer?pagename=DOQIT/DOQITPage/PageTemplate) on 12 April 2005.
- Poon EG, Jha AK, Christino M et al. (2006) *BMC Medical Informatics and Decision Making* 6(1):1.
- The Center for Information Technology Leadership. The value of healthcare information exchange and interoperability. Washington, DC: Healthcare Information and Management Systems Society. Accessed at [www.citl.org](http://www.citl.org) on 12 April 2005.

### **Attività previste**

Il sistema sarà in grado di gestire e pianificare la programmazione delle diverse attività del paziente grazie ad un collegamento con i diversi laboratori e servizi (radiologia, laboratorio analisi, neuropsicologia, ambulatori, ecc.) attraverso cui invia e riceve richieste e risposte di esami; inoltre, avendo tutte queste informazioni è in grado di pianificare punto per punto la giornata del singolo paziente.

Nei primi 12 mesi si lavorerà alla realizzazione di:

- sistema multi-user;
- sistema sicuro;
- sistema aperto e facilmente adattabile alle nuove necessità;
- interazione con i programmi pre-esistenti;
- definizione delle esigenze proprie di un Day-Hospital Neuromotorio.

### **A.2.2 – iWALKER: un nuovo supporto per la deambulazione**

*(Roberta Annicchiarico)*

**Anno d’inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Disabilità, intelligenza artificiale, riabilitazione.

#### **Descrizione**

La transizione demografica che ha portato all’invecchiamento della popolazione, verificatasi prima in Europa e più recentemente nei Paesi in via di sviluppo, rappresenta un fenomeno, tuttora in espansione, che ha determinato radicali mutamenti delle strategie sanitarie con una spinta verso la ricerca di nuovi modelli assistenziali. Questo progressivo invecchiamento della popolazione e l’aumento del numero di persone che sopravvivono alle condizioni di acuzie delle malattie hanno determinato non solo un aumento del numero di anziani ma anche un aumentato numero di soggetti disabili. Nel tentativo di cercare le soluzioni più appropriate per soddisfare i bisogni di questa fascia di popolazione, vogliamo proporre un progetto che sia fondato sull’integrazione di alcune fra le “nuove tecnologie”, specificamente studiate per individui anziani e disabili, e sulle loro possibilità di applicazione partendo dall’impiego degli agenti intelligenti (software agents) e della robotica, fino alle reti informatiche integrate nell’ambiente, che rendono facile l’accesso ad una serie di servizi grazie all’uso di semplici interfacce “easy-to-use”.

Scopo principale del progetto da noi proposto è quello di offrire un supporto robotico per la mobilità – iWALKER – che integrato all’interno di un ambiente intelligente darà la possibilità agli anziani e disabili di vivere in maniera autonoma al proprio domicilio svolgendo le attività della vita quotidiana e svolgendo in maniera autonoma le cure necessarie alla propria salute diminuendo il carico di lavoro sui care-giver. Gli utenti avranno anche la opportunità di proseguire le loro relazioni sociali e potranno continuare a

spostarsi all'interno del proprio quartiere in maniera autonoma e sicura. Una caratteristica molto cruciale del iWALKER da noi proposto è costituita dalla sua personalizzazione che gli permette di interagire con l'utente in maniera direttamente proporzionale al grado di disabilità senza mai eccedere con l'aiuto. In questo modo viene garantito il massimo utilizzo delle capacità dell'utente.

Il nostro progetto non si limita ad offrire supporti che gli utenti potranno utilizzare in maniera passiva ma prevede la realizzazione di un programma più complesso, ad ampio spettro, che prevede la valutazione dell'ambiente in cui gli utenti vivono con una riduzione dei potenziali fattori di rischio (compatibilmente con gli impedimenti strutturali) ed una valutazione dell'utente per valutare la sua performance fisica.

La nostra target population è rappresentata da soggetti anziani, da anziani fragili e da soggetti affetti da disabilità motoria ma anche cognitiva di grado lieve. Infatti, bisogna considerare che molte delle attività diarie sia di gestione all'interno della casa sia al di fuori prevedono il coinvolgimento della mobilità, tuttavia le stesse prevedono anche un uguale coinvolgimento delle capacità cognitive per poter essere compiute in maniera adeguata.

Obiettivo della nostra ricerca è quello di prospettare una nuova soluzione per aumentare l'autonomia e per migliorare la qualità della vita degli anziani fragili e da soggetti affetti da disabilità motoria ma anche cognitiva di grado lieve attraverso l'uso di un iWALKER

Grazie al iWALKER da noi progettato saranno offerti agli utenti una serie di servizi, in particolare:

1. Daily living activity at home:
  - Mobilità:
    - Assistenza negli spostamenti in spazi interni (Navigazione indoor);
    - Trasferimenti;
    - Assistenza nella preparazione dei pasti;
    - Assistenza nel vestirsi;
    - Agenda;
    - Allarme.
2. Daily living activity outdoor:
  - Mobilità:
    - Assistenza negli spostamenti in spazi esterni (Navigazione outdoor);
    - Fare la spesa;
    - Andare in luoghi pubblici;
    - Allarme.
3. Daily care:
  - Assistenza nella assunzione della terapia farmacologica;
  - Monitorizzazione dei parametri vitali.

Per lo svolgimento del nostro progetto il campione sarà selezionato tra pazienti volontari afferenti alla Fondazione Santa Lucia.

Per la valutazione funzionale dei soggetti esaminati nella nostra ricerca gli strumenti che utilizzeremo sono i seguenti:

- valutazione funzionale (Barthel Index – Mahoney 1965);
  - valutazione cognitiva (MMSE – Folstein 1975, Letter cancellation task – Vallar 1994; Trail Making Test – Giovagnoli 1996);
  - valutazione del tono dell'umore (Hamilton – 1969);
  - valutazione da parte dell'utente dell'impatto di uso del prototipo: PIADS (Psychosocial Impact of Assistive Devices Scale).
- 
- Camarinha-Matos LM, Afasarmanesh H (2001) *WSES* 279-284.
  - Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) *Journal of Psychiatric Research* 12: 189-198.
  - Mahoney FI, Barthel D (1965) *Maryland State Medical Journal* 14: 56-61.
  - Giovagnoli AR, Del Pesce M, Mascheroni S, Simoncelli M, Laiacina M, Capitani E (1996) *Italian Journal of Neurological Sciences* 17: 305-309.
  - Vallar G, Rusconi ML, Fontana M, Musicco S (1994) *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria* 55: 827-841.
  - Hamilton M (1960) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
  - Hamilton M (1969) *Br J Psychiatry* 3(special publication): 76-79.
  - Day H, Jutai J (1996) *Canadian Journal of Rehabilitation* 9: 159-168.

### Attività previste

Durante il primo anno si lavorerà contemporaneamente su due fronti: tecnico (in collaborazione con la Università Politecnica di Catalunya) e medico.

#### Tecnico

- Disegno del iWALKER.
- Adattamento di un tradizionale deambulatore.
- Disegno delle tecnologie necessarie per la implementazione.
- I fase di implementazione della tecnologia.

#### Medico

- Definizione della target population.
- Definizione dei requisiti fondamentali del iWALKER.
- Definizione delle caratteristiche ergonomiche.

### **A.2.3 – Studio clinico e strumentale in una popolazione di soggetti affetti da Mild Cognitive Impairment per la ricerca di fattori di rischio vascolari predittivi di uno sviluppo di un quadro di demenza (Elio Troisi)**

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Mild Cognitive Impairment, neurosonologia, outcome.

## Descrizione

Un miglioramento dell'aspettativa di vita ha portato un aumento del numero di persone con deficit cognitivi nell'età avanzata. Il trattamento precoce di questi disturbi è ora diventato un obiettivo prioritario. Il quadro dei pazienti con un iniziale e moderato deterioramento cognitivo [Mild Cognitive Impairment (MCI)] è uno stadio in cui le persone hanno precoci segni neuropatologici di demenza ma che ancora non soddisfano completamente i criteri clinici per tale diagnosi<sup>[1,2]</sup>. In questi pazienti con MCI la transizione verso la demenza è frequente<sup>[3]</sup>, ma comunque permane una significativa percentuale di persone con MCI che rimangono stabili e non sviluppano demenza.

Molti fattori contribuiscono ad una cascata di eventi non solo a livello molecolare che conducono a processi degenerativi cerebrali. L'invecchiamento è sicuramente il fattore predominante. La produzione di radicali liberi, lo stress ossidativo e le alterazioni nell'omeostasi del calcio coincidono in diversi stadi alla ridotta efficacia della clearance dell'amiloide ed alle malattie cerebrovascolari. Questo causa il danno sinaptico, la perdita dei neurotrasmettitori e dei recettori e l'infiammazione che comportano la morte neuronale e il conseguente sviluppo della sindrome clinica del deterioramento cognitivo. Fattori di rischio vascolari in una popolazione adulta sono stati associati con lo sviluppo nell'età avanzata di MCI<sup>[4]</sup>. Il contributo delle lesioni vascolari al deficit cognitivo può anche spiegare alcune eterogeneità nel MCI, e il loro riconoscimento e trattamento può avere una notevole influenza sull'evoluzione clinica della demenza<sup>[5]</sup>. Questo è stato ben dimostrato dalla ridotta frequenza a sviluppare un decadimento cognitivo nei pazienti ipertesi, senza deficit cognitivi, a cui veniva somministrato uno specifico trattamento anti-ipertensivo<sup>[6]</sup>.

L'obiettivo del nostro studio sarà quello di provare ad identificare per mezzo dell'analisi di specifici fattori di rischio vascolari, sia clinici che strumentali, un sottotipo di pazienti con MCI che abbia una aumentata possibilità di sviluppare una sindrome clinica di demenza.

## Attività previste

Tutti i pazienti con sospetto deterioramento cognitivo afferenti alla Fondazione Santa Lucia, al momento dell'inclusione nello studio, saranno sottoposti a valutazione neurologica, fisiatrica, cardiologica, ad ECG, Ecocardiografia e RMN encefalo. In aggiunta, in ogni paziente sarà eseguita una analisi ematochimica completa ed una raccolta anamnestica con particolare attenzione ai maggiori fattori di rischio vascolari. Infine tutti i pazienti eseguiranno una attenta valutazione neuropsicologica per una corretta definizione del quadro delle funzioni cognitive superiori<sup>[7]</sup>. Saranno esclusi soggetti con significative stenosi carotidee o intracraniche/stenosi (> 70%) e/o storia di pregresse malattie cerebrovascolari o segni neurologici focali.

I pazienti inclusi nello studio, oltre ad una valutazione neurosonografica standard dei vasi intra ed extra cranici con particolare attenzione allo studio dello spessore intima-media, svolgeranno uno studio dell'emodinamica cere-

brale per mezzo del Doppler transcranico<sup>[8]</sup>. Utilizzando un sistema di registrazione bilaterale e continuo, le velocità di flusso delle due arterie cerebrali medie, ogni paziente sarà sottoposto a monitoraggio per un periodo sufficiente ad assicurare valori costanti in condizioni di riposo. La capacità di adattamento a stimolo ipercapnico sarà valutata con il test di apnea<sup>[9]</sup> che consiste in dettaglio nella valutazione delle modificazioni velocitometriche al passaggio da una condizione di respirazione normale alla fine di una apnea di 30 secondi (indice di apnea BHI: [velocità di flusso alla fine dell'apnea - velocità di flusso in normocapnia] / velocità di flusso in normocapnia x 100/ secondi di apnea). Inoltre allo scopo di rilevare un possibile deficit nella capacità dei soggetti ad attivare entrambi gli emisferi in risposta a compiti cognitivi e motori, il protocollo dello studio includerà la rilevazione continua dei cambiamenti della velocità di flusso delle arterie cerebrali medie per mezzo del doppler transcranico durante l'esecuzione di due prove di stimolazione cognitiva (test di fluidità verbale e discriminazione visuo-spaziale) ed una prova motoria (movimenti con opposizione indice-dita di entrambi le mani).

Lo studio prevede un follow-up che include, oltre ad una valutazione neurosonologica intra ed extracranica, una valutazione sia della condizione neurologica e fisiatrica che neuropsicologica a 3, 6, 12 e 24 mesi.

1. Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. (1999) *Arch Neurol* 56: 303-308.
2. Ritchie K, Artero S, Touchon J (2001) *Neurology* 56: 37-42.
3. Grundman M, Sencakova D, Jack C R et al. (2002) *J Mol Neurosci* 19: 23-27.
4. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP et al. (2001) *BMJ* 322: 1447-1451.
5. Levey A, James L, Goldstein F, Steenland K, Bliwise D (2006) *Clin Ther* 28: 991-1001.
6. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. (2002) *Arch Intern Med* 162: 2046-2052.
7. Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G (1996) *Eur Neurol* 36: 378-384.
8. Aaslid R, Markwalder TM, Normes H (1982) *J Neurosurg* 57: 769-774.
9. Markus HS, Harrison MJ (1992) *Stroke* 23: 668-673.

#### **A.2.4 – Studio dei processi di memoria prospettica nei pazienti con Mild Cognitive Impairment** (Roberta Perri, Alberto Costa)

**Anno d'inizio:** 2008

**Durata in mesi:** 24

**Parole chiave:** Mild Cognitive Impairment, Memoria Prospettica, processi attentivi.

#### **Descrizione**

Obiettivo del presente studio è quello di esaminare la prestazione di un gruppo di pazienti con Mild Cognitive Impairment (MCI) in compiti di Memoria Prospettica (MP) investigando in particolare la relazione fra processi di MP e processi attentivi.

### Materiali e metodi

Allo stato attuale sono stati reclutati 10 pazienti affetti da MCI e 17 soggetti di controllo (NC) confrontabili per età e scolarità. Ai pazienti con MCI è stata somministrata un'ampia batteria neuropsicologica volta a studiare diversi ambiti cognitivi sulla base della quale sono stati classificati come affetti da MCI di tipo amnesico<sup>[1]</sup>.

Per la valutazione della memoria prospettica, tutti i soggetti MCI e di controllo sono stati sottoposti ad una procedura sperimentale di tipo event-based<sup>[2]</sup> tramite l'utilizzo di un software per PC. Il materiale è costituito da un insieme di parole omogenee per frequenza d'uso e lunghezza. Le parole vengono presentate singolarmente al centro dello schermo di un computer per la durata di 1,5 secondi, ciascun trial è costituito da quattro parole. Il compito prospettico richiede al soggetto di attivarsi spontaneamente per premere un tasto indicato sulla tastiera del computer al presentarsi di una determinata parola (stimolo target). Gli stimoli target sono il 20% del totale degli stimoli. Durante tutta la durata del test, al soggetto è, inoltre, richiesto di riprodurre verbalmente la sequenza delle parole immediatamente dopo la presentazione di ciascuna quadriplettta (*ongoing task*). Più specificamente, a ciascun soggetto vengono somministrati quattro blocchi sperimentali che variano per il grado di difficoltà sia del compito prospettico che dell'*ongoing task*, in un disegno sperimentale 2x2: nel compito prospettico le parole target possono essere una o quattro; nell'*ongoing task* al soggetto viene richiesto di riprodurre la sequenza delle quattro parole nell'ordine di presentazione (*forward*) o nell'ordine inverso (*backward*). L'ordine di presentazione dei blocchi e, all'interno di ciascun blocco l'ordine di presentazione dello stimolo target, sono stati randomizzati tra i soggetti e tra i blocchi, rispettivamente. Vengono calcolati due punteggi separati per l'accuratezza nel compito prospettico e nell'*ongoing task* di ciascun blocco, così definiti: per il compito prospettico un punteggio di 1 viene assegnato a ciascuna risposta corretta (i.e. il soggetto si attiva autonomamente premendo il tasto sulla tastiera al presentarsi dello stimolo target) ed un punteggio di 0 all'assenza della risposta; relativamente all'*ongoing task*, un punteggio di 1 è assegnato a ciascuna sequenza correttamente riprodotta ed un punteggio di 0 alle sequenze scorrette. Un terzo punteggio infine viene assegnato all'accuratezza della rievocazione delle parole target valutata alla conclusione di ciascun blocco.

### Risultati

*Compito prospettico.* Le medie dei punteggi del compito prospettico ottenuti nei 4 blocchi dai due gruppi sperimentali sono state analizzate mediante MANOVA con il Gruppo (MCI vs NC) come fattore between e tipo di ongoing task (*forward* vs *backward*) e numero di parole target (1 vs 4) come fattori within. Il fattore gruppo risulta significativo con una prestazione dei soggetti MCI inferiore a quelle dei NC ( $p = .001$ ). L'assenza di interazioni fra il fattore gruppo e i fattori within documenta che i soggetti affetti da MCI hanno prestazioni ridotte in tutte le condizioni esaminate.

*Ongoing task.* Un'analisi simile alla precedente applicata alle prestazioni ottenute dai due gruppi nell'ongoing task evidenzia che i pazienti con MCI ottengono prestazioni peggiori in tutte le condizioni esaminate come documenta l'effetto Gruppo ( $p=.003$ ) e l'assenza di interazioni significative.

*Recall parole target.* In questo caso le analisi rivelano che i pazienti affetti da MCI sono meno accurati rispetto ai soggetti di controllo nella rievocazione delle parole target nelle condizioni forward 4 e backward 4 ( $p=.01$ ) ma non nelle condizioni forward 1 ( $p=.20$ ) e backward 1 ( $p=.09$ ).

### **Conclusioni preliminari**

I risultati hanno finora confermato un importante deficit di memoria prospettica nei soggetti affetti da MCI<sup>31</sup>. Tale deficit non sembra essere completamente spiegato dal deficit di memoria episodica in quanto anche nella condizione in cui sono in grado di ricordare la parola target presentano una ridotta efficienza della memoria prospettica.

1. Einstein GO, McDaniel MA (1990) *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 16: 717-726.
2. Einstein GO, McDaniel MA (1996) In: Brandimonte M, Einstein GO, McDaniel MA (eds) *Prospective Memory: Theory and applications*. Mahwah: Erlbaum, 115-141.
3. Einstein GO, McDaniel MA, Richardson SL, Guynn MJ, Cunfer AR (1995) *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 21: 996-1007.
4. Carlesimo GA, Casadio P, Caltagirone C (2004) *J Int Neuropsychol Society* 10: 679-688.
5. Lezak MD (1995) *Neuropsychological assessment (3<sup>rd</sup> edn)*. New York: Oxford University Press, 33.
6. Maylor EA, Smith G, Della Sala S, Logie RH (2002) *Mem Cognit* 30: 817-884.
7. Burgess PW, Shallice T (1997) In: Conway MA (eds) *Cognitive models of memory*. Hove, UK: Psychology Press, 247-272.
8. Burgess PW (2000) *Psychol Res* 63: 279-288.
9. Petersen RC, Doody R, Kurtz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rosser R, Thal L, Winblad B (2001) *Arch Neurol* 58: 1985-1992.
10. Troyer AM, Murphy KJ (2007) *J Int Neuropsychol Soc* 13: 365-369.

### **Attività previste**

Attualmente si sta procedendo al reclutamento di un più ampio campione di soggetti affetti da MCI al fine di verificare i risultati finora ottenuti.

### **A.2.5 – Studio sull'effetto della terapia dopaminergica sui processi di memoria dichiarativa nei pazienti con malattia di Parkinson** (Alberto Costa)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Dopamina, memoria dichiarativa, malattia di Parkinson.

## Descrizione

### Introduzione

I disturbi della memoria dichiarativa sono un reperto neuropsicologico frequente nella Malattia di Parkinson (MP). I deficit in questo ambito sono generalmente evidenziati dalle prestazioni offerte dai pazienti in test di free recall (richiamo libero dell'informazione studiata) [Dubois e Pillon 1997; Dujardin e Laurent 2003] ed in test che richiedono l'implementazione di strategie attive di organizzazione dell'informazione che deve essere successivamente richiamata [Taylor et al. 1990; Sprengelmeyer et al. 1995; Vriezen e Moscovitch 1990], mentre, in linea di massima, le prestazioni tendono a migliorare significativamente quando le capacità mnestiche dei pazienti sono valutate attraverso la somministrazione di prove di riconoscimento in cui l'informazione studiata è presentata all'interno di una matrice di distrattori [Dujardin e Laurent 2003]. Inoltre, alcuni studi hanno anche mostrato che la significatività (statistica) del disturbo di memoria nei pazienti con MP può essere ridotta se le prestazioni ai test esecutivi e di working memory sono inserite come covariate all'interno delle relative analisi statistiche [Bondi et al. 1993; Blanchet et al. 2000]. Considerati nel loro insieme, i dati su esposti hanno fornito sostegno all'ipotesi secondo cui il deficit di memoria dichiarativa nei pazienti con MP senza demenza potrebbe essere dovuto ad un'alterazione dei processi di recupero dell'informazione immagazzinata in funzione di un disturbo delle funzioni esecutive [Dubois e Pillon 1997; Dujardin e Laurent 2003].

I dati di studi recenti hanno però destato l'interesse scientifico sulla possibilità che il deficit di memoria nei pazienti con MP possa essere spiegato, in realtà, dalla perdita di informazione ovvero da un degrado delle caratteristiche qualitative dell'informazione stessa. Sono in questa direzione i risultati sia dello studio di Higginson et al. [2005] che del lavoro di Whittington et al. [2006], i quali dimostrano che le prestazioni dei pazienti con MP in prove di riconoscimento sono significativamente peggiori rispetto a quelle dei soggetti di controllo. Il secondo dei due studi menzionati mette anche in rilievo l'esistenza di una relazione lineare tra i deficit di riconoscimento e la fase di progressione della malattia [Whittington et al. 2006]. Un terzo studio fornisce una prospettiva relativamente nuova per lo studio e l'interpretazione dei disturbi di memoria nei pazienti con MP senza demenza [Davidson et al. 2006].

I risultati dello studio documentano, infatti, un'alterazione dei processi di familiarity ma non di recollection in pazienti con MP valutati attraverso la somministrazione di diverse prove di riconoscimento [Davidson et al. 2006]. Gli stessi dati evidenziano, inoltre, l'assenza di una relazione significativa tra l'alterazione dei processi di familiarity e i deficit delle funzioni esecutive nei pazienti esaminati. Questi dati, dunque, documentano come nei pazienti con MP, i disturbi di memoria dichiarativa non possano essere considerati tout-court secondari ai deficit esecutivi, che influirebbero sui processi di recupero dell'informazione. Viceversa, i dati su esposti sono in accordo con l'ipotesi che il deficit di memoria possa essere indipendente dal deficit esecutivo [Stefanova et al. 2001], e suggeriscono anche che tali

disturbi possano essere spiegati da un'alterazione a livello di quei processi di elaborazione dell'informazione che precedono la fase di recupero (codifica, storage, mantenimento).

In termini neurobiologici, nell'interpretazione di Davidson et al. [2006] il pattern del deficit di memoria da loro osservato sarebbe conseguente ad un'alterazione della trasmissione dopaminergica a livello dei gangli della base, alterazione che sappiamo essere una caratteristica specifica della malattia [Cools 2006]. In particolare, secondo gli autori, la de-focalizzazione dell'attività dei gangli della base conseguente alla deplezione dopaminergica [Bar-Gad e Bergman 2001] produrrebbe una difficoltà in fase di codifica dell'informazione determinandone un livello ambiguo di detezione. Questa ipotesi, sebbene sia interessante sul piano teorico, è da considerarsi necessariamente speculativa per due ragioni sostanziali: (a) si tratta del primo studio che evidenzia un simile pattern di prestazione nei pazienti con MP e richiede, dunque, ulteriore verifica; (b) lo studio non ha direttamente indagato la relazione tra i deficit di memoria e la terapia dopaminergica nei pazienti esaminati. Relativamente a questo ultimo punto, in termini più generali l'ipotesi sull'esistenza di un'interazione tra trasmissione dopaminergica intracerebrale e funzioni cognitive nella MP è stata avanzata da diversi autori sulla base di un certo numero di lavori sperimentali [Cools 2006]. I risultati di questi studi, sebbene in modo non univoco, sembrano evidenziare che alcuni processi cognitivi, quali, ad esempio, la working memory [Cools 2006; Costa et al. 2003, 2009] e la memoria prospettica [Costa et al. 2008] sono particolarmente sensibili alla terapia dopaminergica. Non ci risulta, comunque, che allo stato attuale siano disponibili dati sulla relazione tra terapia dopaminergica e processi di familiarity nei pazienti con MP.

L'obiettivo del presente studio è quello di esaminare l'effetto della terapia farmacologica con agenti dopaminergici sul funzionamento dei processi di familiarity e recollection nei pazienti con MP senza demenza.

### *Soggetti e metodi*

Parteciperanno allo studio 15 pazienti con diagnosi di MP senza demenza ed un gruppo di soggetti di controllo sani paragonabili ai pazienti per quanto riguarda il genere, l'età e gli anni di istruzione scolastica, dopo avere firmato il proprio consenso informato.

I pazienti con MP saranno valutati in due condizioni sperimentali il cui ordine sarà randomizzato: (a) una condizione "Off"- dopo un wash-out terapeutico dei farmaci dopaminergici di 12-18 ore; (b) una condizione "On"-dopo circa 60 min. dalla prima somministrazione giornaliera della terapia dopaminergica. L'intervallo tra le due condizioni sperimentali sarà di almeno due settimane.

Anche i soggetti del gruppo di controllo saranno esaminati in due sessioni diverse a distanza di due settimane. In questo caso, però, non sarà somministrato loro alcun farmaco.

Per la valutazione dei processi di memoria sarà allestita una procedura sperimentale tramite l'utilizzo di un software per PC. Il materiale sarà costituito da 120 parole metà delle quali ad alta e metà a bassa frequenza d'uso. Per ciascuna sessione sperimentale saranno utilizzati due blocchi diversi di 60 parole divisi

in due liste di 30 (15 ad alta e 15 a bassa frequenza). Le due liste saranno utilizzate, per ciascuna sessione, nella fase di studio ovvero nella fase di test (distrattori). Nella fase di studio, le parole saranno presentate una alla volta al centro dello schermo del PC (per 2500ms) con un intervallo interstimolo di 2000ms. Al soggetto sarà richiesto di leggerle ad alta voce e di esprimere un giudizio di gradimento (piacevole/spiacevole). Dopo un intervallo di 10min. dalla fase di studio seguirà la fase di test. In questa fase al soggetto saranno presentate le 60 parole individualmente senza limiti di tempo. Questa lista sarà costituita dalle 30 parole precedentemente studiate e da 30 parole nuove (non presentate nella fase di studio) di cui il 50% sarà ad alta ed il 50% a bassa frequenza d'uso. Per ciascuna parola il soggetto dovrà indicare se: (a) la riconosce come parola precedentemente incontrata ed è in grado di rievocare i dettagli legati alla sua presentazione; (b) non è in grado di riconoscere la parola ma, nonostante ciò, ritiene di averla incontrata nella fase di studio; (c) se ritiene che sia una parola nuova (non incontrata nella fase di studio). Per la valutazione della prestazione sarà considerata l'accuratezza della risposta; per la stima dei processi di recollection and familiarity sarà applicata la formula di Yonelinas et al. [1998].

Nell'intervallo tra la fase di studio e la fase di test ai soggetti sarà somministrato il test di Stroop per la valutazione delle capacità attentive. In una terza sessione ai pazienti con MP sarà, inoltre, somministrata una batteria di test neuropsicologici per l'assessment delle funzioni cognitive.

#### *Risultati attesi*

In base ai dati presenti in letteratura [Davidson et al. 2006], ci si attende che i pazienti con MP mostrino maggiori difficoltà rispetto ai soggetti di controlli ad esprimere un corretto giudizio di familiarità, particolarmente nella condizione sperimentale che prevede la sospensione della terapia dopaminergica (condizione "Off").

- Bar-Gad I, Bergman H (2001) *Curr Opin Neurobiol* 11: 689-695.
- Blanchet S, Marie RM, Dauvillier F, Landeau B, Benali K, Eustache F, Chavoix C (2000) *Eur J Neurol* 7: 473-483.
- Bondi MW, Kaszniak AW, Bayles KA, Vance KT (1993) *Neuropsychology* 7: 89-102.
- Cools R (2006) *Neurosci Biobehav Rev* 30: 1-23.
- Costa A, Peppe A, Dell'Agnello G, Carlesimo GA, Murri L, Bonuccelli U, Caltagirone C (2003) *Dement Geriatr Cogn Disord* 15: 55-66.
- Costa A, Peppe A, Brusa L, Caltagirone C, Gatto I, Carlesimo GA (2008) *J Int Neuropsychol Soc* 14: 601-610.
- Costa A, Peppe A, Dell'Agnello G, Caltagirone C, Carlesimo CA (2009) *Neuropsychologia* 47: 1374-1381.
- Davidson PS, Anaki D, Saint-Cyr JA, Chow TW, Moscovitch M (2006) *Brain* 129: 1768-1779.
- Dubois B, Pillon B (1997) *J Neurol* 244: 2-8.
- Dujardin K, Laurent B (2003) *Curr Opin Neurol* 16 (suppl 2): 11-16.
- Higginson CI, Wheelock VL, Carroll KE, Sigvardt KA (2005) *J Clin Exp Neuropsychol* 27: 516-528.

- Whittington CJ, Podd J, Stewart-Williams S (2006) *J Clin Exp Neuropsychol* 28: 738-754.
- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE (1990) *Brain Cogn* 13: 211-232.
- Vriezen ER, Moscovitch M (1990) *Neuropsychologia* 28: 1283-1293.
- Sprengelmeyer R, Canavan AG, Lange HW, Homberg V (1995) *Mov Disord* 10: 50-65.
- Stefanova ED, Kostic VS, Ziropadja LJ, Ocic GG, Markovic M (2001) *J Clin Exp Neuropsychol* 23: 581-591.
- Yonelinas AP, Kroll NE, Dobbins I, Lazzara M, Knight RT (1998) *Neuropsychology* 12: 323-339.

### **Attività previste**

- Selezione campione di studio.
- Raccolta dati demografici e cognitivi.
- Somministrazione di test neuropsicologici.
- Analisi ed elaborazione statistica preliminari dei dati.

### **A.2.6 – Un progetto di sorveglianza telefonica e di rilevazione degli incidenti domestici in pazienti con Sclerosi Multipla** (Ugo Nocentini)

**Anno d’inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Sclerosi Multipla, telesorveglianza, incidenti domestici.

### **Descrizione**

#### *Introduzione*

Nonostante la sempre più ampia disponibilità di mezzi tecnologici per la trasmissione di dati e per contatti a distanza, i tentativi di organizzare servizi di telemedicina per tutte le tipologie di pazienti affetti da patologie croniche non sono uniformemente numerosi. In particolare, poco è stato posto in campo per quanto riguarda i pazienti neurologici.

Inoltre, anche per i tentativi finora condotti in altre patologie (ad es., cardiologiche o oncologiche) non esistono ancora dati definitivi circa la valutazione dell'efficacia dei servizi di telemedicina [Rapporto 'Telemedicine for Medicare Population', della Agency for Healthcare Research and Quality, USA, 2006]. In Italia esiste una esperienza positiva portata a termine dall'IRCCS Fondazione S. Maugeri di Pavia: è stato dimostrato come, utilizzando un'unica infrastruttura tecnologica di un Centro Servizi attivo h. 24 per 365 giorni l'anno, sia possibile realizzare una rete info - telematica tra ospedale e territorio per la gestione domiciliare del paziente cronico.

I favorevoli risultati ottenuti dall'IRCCS S. Maugeri consentono di ipotizzare che l'estensione del progetto a nuove tipologie di pazienti, in particolare a quelli affetti da patologie neurologiche croniche, permetterà non solo

di migliorare la gestione clinica del paziente, ma anche di ottenere informazioni sulla sua quotidianità e qualità di vita, dati non sempre facilmente ottenibili con i normali controlli clinici ambulatoriali od in regime di ricovero.

### *Obiettivi*

– Valutare la fattibilità di un servizio di comunicazione telefonica dedicato per la comunicazione degli eventi direttamente o indirettamente legati alla patologia, la richiesta di consigli e prescrizioni, la verifica dello stato funzionale per pazienti affetti da Sclerosi Multipla (SM).

– La messa in opera di tale servizio con modalità che permettano di valutare le differenze tra coloro che ne usufruiranno e coloro che seguiranno le abituali procedure assistenziali.

– La registrazione, secondo modalità standardizzata, dell'occorrenza di incidenti domestici e l'identificazione delle possibili cause degli stessi.

### *Materiali e metodi*

*Pazienti* – Verrà presa in considerazione una popolazione di pazienti con diagnosi definita di SM sulla base di criteri standardizzati. Saranno arruolati pazienti con forma Recidivante - Remittente, Secondariamente e Primariamente Progressiva che vivono al proprio domicilio, sia che abbiano effettuato un ricovero in regime ordinario, di Day Hospital e che siano successivamente tornati o abbiano continuato a vivere al proprio domicilio sia che non abbiano effettuato ricoveri. Verranno presi in considerazione tutti i pazienti con le caratteristiche sopra indicate afferenti alle strutture dell'IRCCS Fondazione Santa Lucia che forniranno il loro consenso scritto, dopo opportuna informazione, su apposito modulo.

Non verranno effettuate selezioni sulla base della gravità del quadro clinico e funzionale presentato dai pazienti. Mediante una precisa rilevazione dei dati demografici, clinici e di quelli relativi ai livelli di compromissione e di disabilità dei pazienti inseriti nella ricerca verrà successivamente effettuata una stratificazione della casistica.

*Metodologia* – Il progetto di tele-sorveglianza medica per pazienti con SM si articolerà nelle seguenti fasi:

1. rilevamento dei dati su: caratteristiche quantitative e qualitative delle richieste di intervento e delle necessità assistenziali di pazienti con SM nella situazione di vita domiciliare; caratteristiche personali, cliniche e funzionali dei pazienti coinvolti nella ricerca; tipologia delle risposte alle richieste avanzate dai pazienti e delle soluzioni delle problematiche; efficacia in termini di variazioni di parametri clinici e di modificazioni dei punteggi delle scale di valutazione; occorrenza di incidenti in ambiente domestico;

2. inserimento dei dati in un database;

3. elaborazioni statistiche sui dati raccolti;

4. valutazione dei risultati e redazione di report per la diffusione dei risultati e delle possibili conclusioni.

*Intervento/i* – Sarà a disposizione un numero verde chiamando il quale i pazienti potranno porre ad un medico con specifiche competenze i loro quesiti: il medico risponderà per quanto di sua diretta competenza o predisporrà i contatti con altri professionisti in grado di far fronte alle necessità di ambito non medico. Il medico riporterà i dati relativi ad ogni contatto su una apposita scheda e curerà che vengano riportati sulla scheda anche i dati relativi all'azione degli altri operatori. Tale scheda rilevamento dati sarà il riferimento generale per l'identificazione delle priorità assistenziali del paziente con SM a domicilio.

Ogni paziente coinvolto nello studio, indipendentemente dalle sue necessità, verrà contattato ogni 3 mesi per una intervista telefonica mediante la quale verranno compilate delle scale e dei questionari, alcuni dei quali appositamente formulati per la ricerca.

*Strumenti di valutazione* – Barthel Index: scala di autonomia, nella versione validata per l'intervista telefonica [Korner-Bitensky e Wood-Dauphinee 1995];

– Scala WHO-DAS [World Health Organization – Disability Assessment Schedule – Rehm et al. 1990], scala di valutazione della disabilità, nella versione 12+24, che prevede la somministrazione di un numero variabile di items del secondo gruppo di 24 sulla base delle risposte ai primi 12 items (versione idonea alla intervista telefonica del paziente o della persona maggiormente informata sulla situazione del paziente – proxy);

– QUestionario per la rilevazione degli Incidenti Domestici (QUID): un questionario che permette di registrare il numero, le caratteristiche e le conseguenze degli eventuali incidenti in ambiente domestico; una versione preliminare di tale questionario è stata utilizzata in una precedente ricerca sugli incidenti in ambiente domestico, sul luogo di lavoro e in ambiente esterno nei pazienti con SM.

Per ogni paziente con SM coinvolto nello studio saranno rilevati dati demografici e clinici. In particolare, in occasione del contatto per la presentazione al paziente della ricerca e per la firma del consenso informato, verrà effettuata una visita neurologica che permetterà di stabilire il punteggio EDSS [Expanded Disability Status Scale – Kurtzke 1983] e il punteggio dei relativi sistemi funzionali previsti da tale scala. In occasione di altri contatti diretti con il paziente o nel caso di episodi di recidiva della malattia, verrà effettuata una ulteriore visita finalizzata alla compilazione dell'EDSS.

Gli operatori professionali (ad es., medico di base, infermieri, fisioterapisti del servizio domiciliare) che svolgeranno assistenza continuativa nei confronti del paziente verranno intervistati mediante una apposita versione della Scala WHO-DAS al fine di poter correlare i diversi punti di vista sulla condizione del paziente.

*Disegno dello studio* – Si tratta di uno studio di tipo osservazionale (rilevazione di dati senza modificazioni della abituale pratica clinica) per cui non verranno effettuate assegnazioni di pazienti a diversi tipi di trattamento o di terapie sulla base di una randomizzazione; coloro che rileveranno i dati (ricercatori), i pazienti e i loro familiari/caregiver saranno consapevoli delle rilevazioni e degli interventi effettuati.

- Agency for Healthcare Research and Quality (2006) *Telemedicine for the Medicare Population: Update. AHRQ Publication No. 06-E007.*
- Korner-Bitensky N, Wood-Dauphinee S (1995) *Am J Phys Med Rehabil* 74: 9-18.
- Kurtzke JF (1983) *Neurology* 33: 1444-1452.
- Rehm J, Ustun TB, Saxena S (1990) *Inter J Meth in Psychiatric Research* 8: 110-112.

### **Attività previste**

- Nel primo anno di svolgimento della ricerca si provvederà, dopo aver rapidamente organizzato il materiale necessario, ad un breve attività di training delle figure professionali (medico specialista in neurologia; psicologo/a con esperienza nella somministrazione di test e scale di valutazione) che parteciperanno allo studio.
- Inizierà, successivamente, l'arruolamento progressivo dei pazienti, ai quali, dopo l'adesione mediante consenso informato, verranno fornite le istruzioni e il materiale specifico per la rilevazione dei dati. Si provvederà, alle scadenze previste, ad effettuare le registrazioni dei dati di interesse e al loro inserimento nel database.
- Si prevede di arruolare nel primo anno circa 50 pazienti.

### **A.3 – METODICHE INNOVATIVE PER LA DIAGNOSI DEL DEFICIT NEUROLOGICO A FINI RIABILITATIVI**

#### **A.3.1 – Analisi di parametri infiammatori, cellulari e molecolari, in corso di malattia cerebrovascolare (Paola Bossù)**

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Stroke, infiammazione, cellule dendritiche.

**Altri Enti coinvolti:** Ospedale Sant'Andrea di Roma (Stroke Unit).

#### **Descrizione**

In considerazione del fatto che il danno cerebrale su base vascolare è caratterizzato da una marcata componente infiammatoria, implicata tanto nell'insorgenza di ischemia cerebrale quanto nella facilitazione dello sviluppo di gravi complicazioni post-stroke [Barone et al. 1999], il presente progetto di ricerca è volto all'analisi di alcuni mediatori dei processi immuno-infiammatori in pazienti con ictus ischemico nella fase acuta e post-acuta di malattia e in fase riabilitativa con follow up di 6 giorni, 6, 12 e 24 mesi dall'insorgenza della sintomatologia. Inoltre, dall'analisi di un modello di stroke sperimentale è emerso che le cellule dendritiche (DC) sono fortemente implicate nella regolazione immunitaria post-stroke [Gelderblom et al. 2009].

Pertanto, in questo studio sarà valutata la percentuale di DC circolanti presenti nel sangue dei soggetti in studio ai diversi tempi di follow up. In aggiunta, poiché le citochine pro-infiammatorie potrebbero avere un ruolo importante tanto nel decorso dello stroke [Vila et al. 2000] così come nella depressione post-stroke [Spalletta et al. 2006], un pannello di molecole pro-infiammatorie sarà esaminato nel siero di questi stessi soggetti in studio. Infine, i risultati ottenuti dalle precedenti analisi verranno comparati con i risultati derivati dallo studio clinico, funzionale, neuropsicologico e psicopatologico condotto sui soggetti reclutati.

- Barone FC, Feuerstein GZ (1999) *J Cereb Blood Flow Metab* 19: 819-834.
- Gelderblom M, Leypoldt F, Steinbach K, Behrens D, Choe CU, Siler DA, Arumugam TV, Orthey E, Gerloff C, Tolosa E, Magnus T (2009) *Temporal and Spatial Dynamics of Cerebral Immune Cell Accumulation in Stroke*. *Stroke*. Mar 5. [Epub ahead of print].
- Spalletta G, Bossu P, Ciaramella A, Bria P, Caltagirone C, Robinson RG (2006) *Mol Psychiatry* 11(11): 984-991.
- Vila N, Castillo J, Davalos A, Chamorro A (2000) *Stroke* 31(10): 2325-2329.

#### **Attività previste**

Nel primo anno di attività saranno reclutati circa 30 soggetti con ictus ischemico. In tutti i soggetti in fase acuta di malattia saranno analizzati, mediante analisi citofluorimetriche e immunoenzimatiche, la percentuale di DC circolanti e i livelli di citochine pro-infiammatorie.

### A.3.2 – Analisi di parametri infiammatori, cellulari e molecolari, in corso di malattia neurodegenerativa (Paola Bossù)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Malattia di Alzheimer, infiammazione, cellule dendritiche.

#### Descrizione

In considerazione del ruolo rilevante che i processi infiammatori svolgono nella pato-fisiologia della neurodegenerazione [Akiyama et al. 2000; Bossù et al. 2004], il presente progetto si propone di analizzare alcune componenti del sistema immunitario e dell'infiammazione in fase precoce di neurodegenerazione nei soggetti MCI e, nella fase successiva, in pazienti AD. In particolare, visto il ruolo chiave delle cellule dendritiche (DC) nella regolazione dell'immunità e dell'infiammazione [Banchereau et al. 1998] sarà valutata la percentuale di DC circolanti presenti nel sangue dei soggetti in studio. In aggiunta, in base anche ai precedenti risultati da noi ottenuti sul ruolo di IL-18 nell'AD [Bossù et al. 2007; 2008] un pannello completo di molecole pro-infiammatorie e anti-infiammatorie sarà esaminato in termini di modulazione di espressione genica nelle cellule ematiche ottenute dai due gruppi di soggetti.

Infine, i risultati ottenuti dalle precedenti analisi verranno comparati con i risultati derivati dallo studio clinico, funzionale, neuropsicologico e comportamentale condotto sui soggetti reclutati.

- Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, Cooper NR, Eikelenboom P, Emmerling M, Fiebich BL, Finch CE, Frautschy S, Griffin WS, Hampel H, Hull M, Landreth G, Lue L, Mrazek R, Mackenzie IR, McGeer PL, O'Banion MK, Pachter J, Pasinetti G, Plata-Salaman C, Rogers J, Rydel R, Shen Y, Streit W, Strommeyer R, Tooyoma I, Van Muiswinkel FL, Veerhuis R, Walker D, Webster S, Wegrzyniak B, Wenk G, Wyss-Coray T. (2000) *Neurobiol Aging* 21: 383-421.
- Banchereau J, Steinman RM (1998) *Nature* 392: 245-252.
- Bossù P, Ciaramella A, Moro ML, Spalletta G, Caltagirone C (2004) *Neurosci Res Commun* 35: 193.
- Bossù P, Ciaramella A, Moro ML, Bellincampi L, Bernardini S, Federici G, Trequattrini A, Macciardi F, Spoletini I, Di Iulio F, Caltagirone C, Spalletta G (2007) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(8): 807-811.
- Bossù P, Ciaramella A, Salani F, Bizzoni F, Varsi E, Di Iulio F, Giubilei F, Gianni W, Trequattrini A, Moro ML, Bernardini S, Caltagirone C, Spalletta G (2008) *Brain Behav Immun* 22(4): 487-492.

#### Attività previste

Nel primo anno di attività saranno reclutati circa 20 soggetti con MCI e 20 soggetti con AD. In tutti i soggetti saranno analizzati, mediante analisi citofluorimetriche, i livelli di DC circolanti e verrà estratto l'RNA dalle cellule mononucleate del sangue per le successive analisi di espressione.

### **A.3.3 – Il ruolo delle regioni dorso-laterali e mediali dell'area 10 di Brodman nei processi di memoria prospettica: uno studio di fMRI (Giovanni Augusto Carlesimo)**

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Memoria prospettica, area 10 di Broadman, neuroimaging.

#### **Descrizione**

##### *Introduzione*

Nella vita quotidiana ciascun individuo è impegnato nella realizzazione di un insieme di attività o intenzioni tra loro in competizione che, in alcuni casi, è necessario posticipare nel tempo. Lo studio dei processi cognitivi implicati in tali funzioni, formalmente comprese nel costrutto teorico di memoria prospettica (MP), rappresenta una tematica emergente per le neuroscienze. L'interesse scientifico in questo ambito di studio è in parte motivato dalla rilevanza clinica che riveste l'impatto di un deficit di MP sulla qualità della vita del soggetto che ne è affetto [Kliegel and Martin 2003]. Dare seguito ad un progetto, assumere una terapia medica o rispettare un appuntamento sono, infatti, solo alcune delle attività la cui esecuzione può risultare seriamente compromessa. A tale riguardo, è stato documentato come i disturbi della MP siano tra i maggiori predittori di disabilità funzionale in pazienti con patologie neurologiche [Burgess e Shallice 1997; Burgess et al. 2000] e una particolare vulnerabilità della MP è stata riscontrata in persone affette da Mild Cognitive Impairment [Costa et al. submitted; Troyer, Murphy 2007], da malattia di Parkinson [Costa et al. 2008a,b] ed in soggetti con esiti di trauma cranio-encefalico [Carlesimo et al. 2004; Henry et al. 2007]. Alcuni autori hanno, infine, mostrato che il deficit di MP può essere un fattore predittivo sensibile per lo sviluppo di sindromi dementigene [Huppert, Beardsall 1993; Jones et al. 2006].

In termini neurobiologici, ricerche diverse hanno messo in luce l'implicazione delle strutture corticali frontali dell'encefalo nelle abilità di MP [Bisiacchi et al. 2009; Burgess et al. 2000; Umeda et al. 2006]. Burgess e coll. [2000] hanno inizialmente rilevato come soggetti con lesioni cerebrali a carico delle regioni anteriori e laterali della corteccia prefrontale presentassero serie difficoltà nel dare seguito all'intenzione di compiere determinate azioni dopo un certo intervallo di tempo. Gli studi di neuroimaging funzionale con l'applicazione della tomografia ad emissione di positroni (PET) e della risonanza magnetica funzionale (fMRI) hanno fornito probabilmente i dati più interessanti a sostegno del coinvolgimento di regioni discrete dei lobi frontali nella mediazione dei processi di MP [Burgess et al. 2001, 2003; Okuda et al. 1998; 2007; Simons et al. 2006]. In breve, nella gran parte di questi studi sono stati applicati paradigmi di MP event-based in cui, prototipicamente, ai soggetti è richiesto di eseguire determinate azioni allorquando all'interno di una sequenza continua di stimoli si presenta uno stimolo predefinito (stimolo target); nell'intervallo tra il momento in cui viene data l'istruzione dall'esamina-

tore e il momento in cui si presenta lo stimolo target, il soggetto è impegnato nell'esecuzione di un'attività intercorrente (ongoing task) in genere costituita da compiti attentivi.

In un primo studio, Okuda e coll. [1998] hanno confrontato le variazioni di flusso ematico cerebrale (rCBF) di soggetti sani tra una condizione di baseline (ripetizione di parole) ed una condizione di MP in cui alla baseline era aggiunto un compito in cui si richiedeva ai soggetti di eseguire un movimento (finger tapping) al presentarsi di una specifica parola target. I risultati mostrano variazioni di rCBF in diverse regioni frontali che includono le aree ventrali, dorsolaterali e anteriori (Broadman Area; BA 10) nella condizione di MP rispetto alla baseline. Uno studio PET successivo di Burgess e coll. [2001], da un lato, conferma il coinvolgimento dell'area 10 nei processi di MP e, dall'altro lato, introduce alcuni elementi nuovi che consentono di iniziare a comprendere in che modo questa area della corteccia prefrontale moduli i processi di MP. In particolare, i soggetti dello studio di Burgess e coll. [2001] erano valutati in tre condizioni sperimentali: una baseline e due condizioni di MP.

La prima condizione di MP consisteva nella baseline più un compito di MP in cui ai soggetti era data l'istruzione di eseguire una determinata azione al presentarsi di stimoli con caratteristiche predefinite. In questa condizione, però, gli stimoli target non venivano mai presentati. La seconda condizione di MP differiva dalla prima per il fatto che, in questo caso, gli stimoli target erano effettivamente presentati. Relativamente alla condizione di baseline, le registrazioni eseguite nella prima condizione di MP (target atteso ma non presentato) hanno rilevato un incremento di rCBF bilateralmente nel polo frontale (BA10), nella corteccia prefrontale dorsolaterale destra ed in regioni posteriori (a livello del lobo parietale inferiore destro e del precuneo). Nella seconda condizione di MP (target presente) ulteriori modificazioni del rCBF sono state riscontrate solamente nel talamo. Nell'interpretazione degli autori, le variazioni di rCBF osservate nel confronto tra la prima condizione di MP e la baseline riflettono il reclutamento delle aree coinvolte nei processi di mantenimento dell'intenzione.

Un limite dello studio è rappresentato dalla considerazione che i compiti di MP intrinsecamente impegnano in misura maggiore il sistema attentivo rispetto alle condizioni di baseline, fattore, questo, non controllato nello studio ed a cui potrebbero essere attribuite le variazioni di rCBF osservate. La questione è stata affrontata in un successivo lavoro da Burgess e coll. [2003] i quali hanno dimostrato, con l'applicazione, anche in questo caso, della PET, un'assenza di relazione lineare tra le variazioni di rCBF a carico dell'area 10 ed il livello di complessità del compito. Questi dati indicano, dunque, che le variazioni di rCBF osservate a livello del polo frontale non sono completamente spiegate dal più elevato reclutamento delle risorse attenzionali richieste dalla condizione sperimentale di MP. È inoltre interessante evidenziare un altro dato dello studio che rileva una disomogenea variazione di rCBF nelle porzioni laterali e mediali dell'area 10 in funzione delle diverse fasi richieste dal compito sperimentale (individuazione del target – attivazione dell'intenzione).

Sostanzialmente in linea con questi dati sono i risultati di un più recente studio di fMRI di Simons e coll. [2006]. In particolare, gli autori trovano che

dal confronto tra le attivazioni cerebrali registrate durante il compito MP e quelle relative all'ongoing task emerge una significativa attivazione bilaterale della porzione laterale dell'area 10, nel contesto di una deattivazione della porzione mediale della stessa area. Nell'interpretazione degli autori [Simons et al. 2006], i risultati dello studio sarebbero coerenti con l'ipotesi che l'attività dei neuroni all'interno dell'area 10 agisca come una sorta di "gateway" con funzione di dirigere l'attenzione del sistema da stimoli percettivi provenienti dall'ambiente esterno al soggetto – analizzati ed utilizzati al fine di individuare la presenza di un evento target in base al quale attivare l'intenzione di agire - verso processi di pensiero interni relativi alla rappresentazione dell'intenzione stessa di agire. Nei fatti, secondo gli autori, la deattivazione della porzione mediale dell'area rifletterebbe il disimpegno dell'attenzione dall'ongoing task (evento esterno al soggetto) mentre l'attivazione della porzione ventrale sarebbe associata alla necessità di porre l'attenzione verso la rappresentazione interna dell'intenzione prospettica al fine di recuperare l'informazione su ciò che deve essere svolto.

In sintesi, dalla breve esposizione dei dati presenti in letteratura sui correlati neurali della MP emerge piuttosto chiaramente come l'area 10 sia coinvolta in modo critico nella mediazione dei processi di MP. L'ipotesi avanzata da alcuni autori è, inoltre, che possa esistere una dissociazione funzionale tra le regioni laterali e mesiali dell'area, dissociazione che sarebbe da porsi in relazione con i processi cognitivi richiesti per lo svolgimento dei compiti di MP. Questa ipotesi, sebbene sia affascinante, poggia in realtà allo stato attuale su una scarsa quantità di dati e necessita, dunque, di ulteriore approfondimento.

L'obiettivo del presente studio è quello di esaminare il possibile ruolo differenziale delle regioni laterali e mesiali dell'area 10 di Brodman nei processi di MP in soggetti sani tramite l'applicazione della fMRI. In particolare, lo studio si propone di verificare l'ipotesi su menzionata [Simons et al. 2006] secondo la quale le due sub-regioni dell'area 10 svolgerebbero una diversa funzione nei processi cognitivi implicati nella capacità di passare dall'analisi degli stimoli presenti nell'ambiente esterno al soggetto, al recupero delle informazioni presenti in memoria relative all'attivazione dell'intenzionalità su un determinato atto (rappresentazioni mentali interne).

A questo fine saranno manipolate due variabili sperimentali, la salienza dell'evento prospettico, attraverso la quale sarà possibile modulare il grado di analisi degli stimoli presenti nell'ambiente esterno ed il carico di memoria, mediante il quale sarà possibile modulare il recupero di informazioni depositate in memoria dal soggetto. Verrà eseguito un compito preliminare come 'localizer' sulla base di un disegno sperimentale già applicato in letteratura [vedi Simons et al. 2006] al fine di localizzare la porzione di area di Brodman 10 implicata nei processi di MP.

### *Soggetti e metodi*

Parteciperanno allo studio 16 soggetti giovani (età: 20-40 anni), destri-mani, senza storia di patologie neurologiche e/o psichiatriche, dopo essere stati opportunamente informati circa la natura e i rischi della ricerca sperimentale ed aver dato il proprio consenso informato per iscritto.

Lo studio prevedrà due fasi: (a) una prima fase di training psicofisico fuori dallo scanner, della durata di circa 10 min; (b) una seconda fase nello scanner in cui saranno acquisite le immagini fMRI (Siemens Allegra a 3T), della durata di circa 60 min. Questa seconda fase sarà composta da: un compito utilizzato come 'localizer' del circuito cerebrale che media la MP della durata di 10 min, la fase propriamente sperimentale della durata di 30 min ed una fase in cui saranno acquisite immagini cliniche della durata di 20 min.

Il compito utilizzato per il 'localizer' sarà eseguito durante un'unica run di fMRI. Durante questo compito sarà modulata un'unica variabile, la presenza/assenza di un compito di MP. Sarà allestita una procedura sperimentale di tipo block-design, tramite l'utilizzo di un software per PC (Matlab 6.5/7.1, Cogent Toolbox), costituita da due tipi di blocchi, l'ongoing block e il prospective block. Tipicamente nei paradigmi di MP event-based del genere che sarà impiegato in questo studio, ai soggetti è richiesto di eseguire determinate azioni allorquando all'interno di una sequenza continua di stimoli si presenta uno stimolo predefinito (compito di MP); nell'intervallo tra la presentazione degli stimoli MP e il successivo, il soggetto è impegnato nell'esecuzione di un'attività intercorrente (ongoing task). Durante l'ongoing block il soggetto dovrà eseguire solo l'ongoing task mentre durante il prospective block il soggetto dovrà svolgere, oltre all'ongoing task, anche un compito di MP event-based. I due tipi di blocchi saranno inoltre intervallati da un control task. Il control task avrà la funzione di annullare eventuali effetti continui dell'istruzione prospettica in modo che i successivi ongoing blocks non ne siano 'contaminati'. Il materiale utilizzato nel localizer saranno le 16 consonanti dell'alfabeto italiano presentate in stampatello maiuscolo in bianco su sfondo nero.

L'ongoing block avrà la durata di 35 sec e sarà costituito da una successione di 10 trials (3 sec) intervallati da un inter trial interval (ITI) (500 msec) costituito da una croce centrale di fissazione. Il trial consisterà di una fase di studio in cui sarà presentata al centro dello schermo una lettera 'target' (1000ms), che indicherà al soggetto lo stimolo da considerare per svolgere l'ongoing task, e la fase di test in cui sarà presentata una stringa di 4 lettere per 2000 ms durante la quale il compito del soggetto sarà quello di indicare all'interno della stringa la posizione della lettera target. Il soggetto risponderà premendo sulla response box con il dito indice della mano destra il tasto di destra se la lettera target apparirà nelle due posizioni di destra, viceversa, dovrà premere con l'indice della mano sinistra sul tasto di sinistra della response box se la lettera target apparirà in una delle due posizioni di sinistra.

Il prospective block avrà la durata di 37 sec, e sarà costituito dallo stesso compito ongoing ed un compito di MP di tipo event-based. Prima dell'inizio della somministrazione del blocco sperimentale al soggetto saranno presentate due lettere consonanti (2000ms) che costituiranno gli stimoli cue per il compito di MP. Al soggetto sarà data l'istruzione di attivarsi immediatamente alla presentazione del cue prospettico per premere un terzo tasto sulla response box utilizzando, in questa occasione, il dito medio della mano destra. Nei trial in cui comparirà il cue prospettico il soggetto non dovrà eseguire l'ongoing task.

Il control task, della durata di 10 sec, consisterà nella presentazione laterale di un triangolo ed il compito del soggetto sarà quello di premere il tasto

di sinistra se il triangolo comparirà nell'emicampo visivo sinistro, e il tasto di destra se lo stimolo comparirà nell'emicampo visivo destro.

Ciascun tipo di blocco sarà presentato per 7 volte, l'ordine di presentazione dei blocchi sarà randomizzata e una croce di fissazione della durata di 1 sec sarà presentata come inter block interval. All'inizio ed alla fine della sessione del localizer sarà sempre presentato un ongoing block.

La procedura sperimentale per la valutazione della MP consisterà in una procedura di tipo event-based tramite l'utilizzo di un software per PC (Matlab 6.5/7.1, Cogent Toolbox). Il compito sperimentale consisterà in quattro sequenze di trial (blocchi) ciascuno in una differente run di fMRI. I trial saranno uguali a quelli impiegati nel compito di localizer: una prima fase di studio in cui sarà presentata al centro dello schermo una lettera 'target' (1000ms), indicherà al soggetto lo stimolo da considerare per svolgere l'ongoing task, e la fase di test in cui sarà presentata una stringa di 4 lettere per 2000 ms durante la quale il compito del soggetto sarà quello di indicare all'interno della stringa la posizione della lettera target. Prima dell'inizio di ogni blocco saranno presentati i cue prospettici (5000 msec) che compariranno nel 20% del totale dei trials in ordine random tra i trial di ongoing task. Saranno manipolati due fattori sperimentali: il primo tra i blocchi – il carico di memoria degli stimoli cue – il secondo entro i blocchi - la salienza del cue. In particolare, per quanto concerne il carico di memoria, in metà dei blocchi (n=2) il cue sarà costituito da una consonante (basso carico di memoria), mentre nell'altra metà (n=2) esso sarà costituito da quattro consonanti (alto carico di memoria). Relativamente alla salienza del cue, in ciascun blocco metà dei trials in cui comparirà il cue saranno ad alta salienza – il cue comparirà sempre in posizione disallineata (spostamento verso il basso di circa 1° di angolo visivo) rispetto alle altre tre lettere, e metà saranno a bassa salienza – cue allineato orizzontalmente alla stringa di lettere. Nei trials in cui il cue comparirà allineato le altre lettere potranno essere tutte allineate ovvero una di esse disallineata e questa potrà essere la lettera target dell'ongoing task ovvero una lettera neutra. Per quanto concerne i trials in cui comparirà solo la lettera target dell'ongoing task il 33% sarà a bassa salienza – target allineato, il 33% ad alta salienza – target disallineato, e nel restante 33% sarà ad alta salienza uno degli stimoli non-target. Sia gli stimoli target che i cue compariranno in modo random nelle quattro posizioni della stringa di lettere. Indici comportamentali di prestazione saranno l'accuratezza e il tempo di risposta. Durante il trial con cue prospettico il soggetto non dovrà eseguire anche il compito ongoing.

### *Risultati attesi*

In base ai risultati di studi precedenti, il confronto principale MP dovrebbe far emergere una significativa associazione tra l'attivazione delle regioni prefrontali, ed in particolare dell'area 10, e le condizioni MP già nel compito localizer. Inoltre, i confronti successivi dovrebbero mettere in luce un effetto di modulazione della manipolazione del cue prospettico sul pattern di attivazione osservato. In particolare, ci si attende che le aree mediali del polo frontale siano reclutate in maniera prominente nelle condizioni in cui l'attenzione del soggetto è particolarmente rivolta all'analisi degli stimoli

esterni al fine di individuare il cue prospettico all'interno dell'attività ongoing (condizione di bassa salienza) indipendentemente dal carico della memoria (effetto principale salienza). Al contrario, ci si attende una maggiore attivazione a livello delle aree laterali della stessa regione nelle condizioni in cui il sistema attentivo è particolarmente rivolto alle rappresentazioni mentali interne al fine di non perdere informazioni sui cue prospettici (condizione elevato carico di memoria) indipendentemente dalla salienza del cue.

- Bisiacchi P, Schiff S, Ciccola A, Kliegel M (2009) *Neuropsychologia*, doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.034.
- Burgess PW (2000) *Psychological Research* 63: 279-288.
- Burgess PW, Shallice T (1997). In: Conway MA (ed), *Cognitive models of memory* Hove: Psychology Press, 247-272.
- Burgess PW, Veitch E, Costello A, Shallice T (2000) *Neuropsychologia* 38: 848-863.
- Burgess PW, Quayle A, Frith CD (2001) *Neuropsychologia* 39: 545-555.
- Burgess PW, Scott SK, Frith CD (2003) *Neuropsychologia* 41: 906-918.
- Carlesimo GA, Casadio P, Caltagirone C (2004) *Journal of the International Neuropsychological Society* 10: 679-688.
- Costa A, Peppe A, Brusa L, Caltagirone C, Gatto I, Carlesimo GA (2008a) *Journal of the International Neuropsychological Societies* 14: 601-610.
- Costa A, Peppe A, Caltagirone C, Carlesimo GA (2008b) *Neuropsychology* 22: 283-292.
- Costa A, Perri R, Serra L, Barban F, Gatto I, Caltagirone C, Carlesimo GA (submitted) *Neuropsychology*. Prospective memory functioning in Mild Cognitive Impairment.
- Henry JD, Phillips LH, Crawford JR, Kliegel M, Theodorou G, Summers F (2007) *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 29: 457-466.
- Huppert FA, Beardsall L (1993) *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 15: 805-821.
- Jones S, Livner A, Backman L (2006) *Neuropsychology* 20: 144-152.
- Kliegel M, Martin M (2003) *International Journal of Psychology* 38: 193-194.
- Okuda J, Fujii T, Ohtake H, Tsukiura T, Yamadori A, Frith CD, Burgess PW (2007) *International Journal of Psychophysiology* 64: 233-246.
- Okuda J, Fujii T, Yamadori A, Kawashima R, Tsukiura T, Fukatsu R, Suzuki K, Ito M, Fukuda H (1998) *Neurosci Lett* 253(2): 127-130.
- Simons JS, Schölvinck ML, Gilbert SJ, Frith CD, Burgess PW (2006) *Neuropsychologia* 44: 1388-1397.
- Troyer AM, Murphy KJ (2007) *Journal of the International Neuropsychological Society* 13: 365-369.
- Umeda S, Nagumo Y, Kato M (2006) *Reviews in the Neurosciences* 17: 267-278.

### Attività previste

- Selezione campione di studio.
- Raccolta dati demografici e cognitivi.
- Raccolta dati di neuroimaging.
- Analisi ed elaborazione statistica preliminari dei dati.

### **A.3.4 – Il substrato neurale della rappresentazione strutturale visiva e degli effetti categoria specifici: studio di fMRI**

*(Gian Daniele Zannino)*

**Anno d’inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Semantica, visione, neuroimmagini funzionali.

#### **Descrizione**

##### *Introduzione*

Un’abilità fondamentale per un’interazione adattativa con l’ambiente è la facoltà di riconoscere negli oggetti dell’esperienza visiva, istanze di categorie già note. La capacità di denominare un qualsiasi oggetto che ci venga mostrato per la prima volta presuppone questa abilità in quanto il nome che gli attribuiamo individua la categoria, nota a priori, di cui l’oggetto in questione viene considerato un esemplare. Questo processo di categorizzazione riconosce più fasi, e vige un generale accordo sul fatto che esso culmini con l’accesso a una competenza semantica ed eventualmente ad una competenza lessicale (nel caso si debba procedere ad una denominazione dell’esemplare categorizzato). Prima dell’accesso semantico ha luogo un’elaborazione percettiva che terminerebbe secondo alcuni autori nell’accesso ad un magazzino di memorie a lungo termine in cui sarebbero specificate le caratteristiche visive dei membri di ciascuna categoria. Lo status di queste “rappresentazioni strutturali” [nella terminologia di Humphreys Riddoch & Quinlan 1988] rimane ancora oggi materia di dibattito. In particolare i rapporti tra rappresentazioni strutturali e rappresentazioni semantiche non sono stati ancora chiariti e molti autori oggi tendono a negare la necessità di una stadio intermedio tra percezione visiva e semantica. Questo punto di vista sta sempre più prendendo piede sulla scorta del moltiplicarsi di studi di neuroimmagini funzionali che tendono ad identificare i sostrati della percezione visiva e della semantica nel cosiddetto Visual Ventral Stream [Martin, Chao 2001].

In un precedente studio [Zannino et al. 2009] abbiamo fornito evidenze sperimentali “in controtendenza” suggerendo invece che la semantica ha rapporti meno stretti con le fasi gerarchicamente alte del processamento visivo di quanto di solito non si sia disposti ad ammettere. Con il presente lavoro ci proponiamo di indagare l’eventuale locus di una rappresentazione strutturale intesa come funzionalmente e anatomicamente indipendente tanto dalla semantica che dalla percezione.

È un fatto ormai comunemente accettato che nel Visual Ventral Stream il processamento degli stimoli visivi si organizza lungo un asse orientato in senso postero-anteriore, di modo che, mano a mano che si procede in avanti, le popolazioni nervose rispondono a caratteristiche sempre più complesse degli stimoli visivi [Grill-Spector et al. 2001; Lerner et al. 2001; Murray, Bussey 1999]. Numerosi studi di neuroimmagini funzionali hanno dimostrato ad esempio che una risposta attenuata dovuta alla ripetizione

dello stimolo (repetition suppression) si poteva osservare in regioni anteriori del ventral stream anche se il target variava rispetto al prime per dimensioni e orientamento [Vuilleumier et al. 2002]. Diversamente, nelle regioni più precoci/posteriori del ventral stream la repetition suppression viene elicitata soltanto dalla ripetizione di stimoli percettivamente identici [Kouttstaal et al. 2001]. Sebbene numerose evidenze sperimentali dimostrino come le stazioni gerarchicamente alte del Ventral Stream codifichino per aspetti sempre più astratti degli stimoli visivi, non è stato ancora possibile individuare con certezza un livello così astratto da coincidere con quello che dal punto di vista funzionale corrisponde alle rappresentazioni strutturali. In linea di principio, un sostrato nervoso con queste caratteristiche dovrebbe rispondere alle immagini di oggetti reali e non ad immagini chimeriche di oggetti tridimensionali non esistenti. In pratica tuttavia molto poche e di dubbia interpretazione sono le evidenze sperimentali che confermano questo stato di cose. Il dato principale è infatti che la maggior parte del sostrato visivo che risponde selettivamente a stimoli visivi con una chiara interpretazione tridimensionale (se confrontati con stimoli più elementari o frammentati) non è sensibile alla differenza tra oggetti esistenti e oggetti chimerici [Grill-Spector et al. 2001]. Il secondo dato è che nei pochi studi in cui è stato possibile dimostrare una risposta differenziale per oggetti reali vs. chimere, per esempio tramite l'osservazione di una regione dove l'effetto priming fosse differenziale per oggetti vs. chimere [Vuilleumier et al. 2002; Kouttstaal et al. 2001], non è possibile escludere che gli oggetti reali differissero dalle chimere non in quanto dotati di rappresentazioni strutturali bensì ad un livello gerarchicamente più basso delle rispettive caratteristiche visive.

Il presente esperimento si propone di ovviare a questi problemi investigando il locus della rappresentazione strutturale tramite il confronto tra stimoli visivi perfettamente identici a tutti i livelli dell'analisi visiva (tranne ovviamente quello della rappresentazione strutturale stessa). Per ottenere questo utilizzeremo sequenze di immagini in cui il soggetto ritratto (es. un'automobile) appare progressivamente degradato fino a divenire irriconoscibile. La variabile critica sarà il verso con cui verranno proposte ai soggetti sperimentali le stesse sequenze durante l'acquisizione di immagini in fMRI; ovvero dal degradato al nitido (sequenza aggregante) o dal nitido al degradato (sequenza disgregante). In tal modo riteniamo di poter modulare la porzione della sequenza durante la quale la rappresentazione strutturale resterà attiva. Più lunga nelle sequenze disgreganti e più breve nelle sequenze aggreganti. Per controllare questa previsione i soggetti avranno il compito di premere un tasto nel momento in cui rispettivamente avviene (nelle sequenze aggreganti) o cessa (nelle sequenze disgreganti) il riconoscimento dell'oggetto raffigurato. La nostra ipotesi che lo stato di riconoscimento (e la conseguente attivazione della rappresentazione strutturale) duri più lungo nelle sequenze disgreganti si basa sul dato noto in letteratura per cui la preventiva esposizione ad uno stimolo integro (ad esempio una parola scritta) ne facilita il riconoscimento in condizioni degradate. Per controllare che l'effetto comportamentale che ci aspettiamo di osservare non sia l'espressione di processi più elementari

rispetto all'attivazione della rappresentazione strutturale, ai soggetti verranno proposte anche un certo numero di sequenze aggreganti e disgreganti tratte da forme tridimensionali prive di significato (sculture astratte).

Un secondo fine che intendiamo perseguire è quello di definire a quale livello del processamento visivo si collochi la doppia dissociazione tra Viventi e Nonviventi già documentata da Chao e collaboratori [Chao et al. 1999] e da noi replicata in un precedente studio [Zannino et al. 2009]. A tale scopo le entità rappresentate saranno equamente distribuite tra il dominio dei viventi e dei non-viventi.

- Chao L, Haxby JV, Martin A (1999) *Nature Neuroscience* 2: 913-919.
- Grill-Spector K, Kourtzi Z, Kanwisher N (2001) *Vision Research* 41: 1409-1422.
- Humphreys GW, Riddoch MJ, Quinlan PT (1988) *Cognitive Neuropsychology* 5: 67-103.
- Martin A, Chao LL (2001) *Current Opinion in Neurobiology* 11: 194-201.
- Lerner Y, Hendler T, Ben-Bashat D, Harel M, Malach R (2001) *Cerebral Cortex* 11: 287-297.
- Murray EA, Bussey TJ (1999) *Trends in Cognitive Sciences* 3: 142-151.
- Villeumier P, Henson RN, Driver J, Dolan RJ (2002) *Nature Neuroscience* 5: 491-499.
- Zannino GD, Buccione I, Perri R, Macaluso E, Lo Gerfo E, Caltagirone C, Carlesimo GA (2009) *J Cogn Neurosci* (Epub ahead of print).

### **Attività previste**

Durante il primo anno di svolgimento si provvederà a selezionare gli stimoli visivi, bilanciandoli opportunamente secondo le rilevanti variabili psicometriche: si procederà poi a realizzare lo “script” per la somministrazione del test in risonanza funzionale. Il test verrà quindi somministrato, in psicofisica, ad un gruppo pilota in modo da escludere eventuali item problematici e da verificare il funzionamento della procedura dal punto di vista comportamentale (in termini di accuratezza e tempi di reazione). Si provvederà infine ad iniziare le acquisizioni dei dati in risonanza funzionale.

### **A.3.5 - Neuroriabilitazione dei pazienti con eminegligenza spaziale mediante metodiche di stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (Giacomo Koch)**

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Eminegligenza spaziale, stimolazione magnetica, trattografia.

### **Descrizione**

La sindrome da eminegligenza spaziale (emineglect) è un problema comune dopo un ictus che colpisce l'emisfero destro. In questa sindrome invalidante, i pazienti non sono in grado di prestare attenzione a stimoli pre-

senti nello spazio sinistro, limitando l'efficacia delle strategie di riabilitazione volte a migliorare il concomitante deficit motorio.

Questa sindrome dipende da uno squilibrio tra l'eccitabilità degli emisferi destro e sinistro. I circuiti corticali che originano dalla corteccia parietale posteriore (PPC) possono diventare iper-eccitabili dopo una lesione dell'emisfero destro. Studi preliminari hanno dimostrato che tale iper-eccitabilità può essere contrastata per mezzo della stimolazione magnetica ripetitiva transcranica (rTMS), uno strumento ampiamente utilizzato in neuroscienze in grado di modulare l'eccitabilità corticale [Koch et al. 2008a; 2008b].

Nel progetto attuale si propone di indagare in dettaglio se tale metodica non invasiva di stimolazione corticale possa essere in grado di migliorare il recupero funzionale nei pazienti con neglect tramite una riduzione della iper-eccitabilità dell'emisfero non lesionato.

A questo scopo applicheremo la rTMS sulla PPC di sinistra, al fine di verificare, in uno studio clinico controllato randomizzato (RCT), se modifiche di lunga durata di questi circuiti corticali possono essere in grado di migliorare il recupero funzionale dei pazienti con ictus ed eminegligenza.

Inoltre, come risultato secondario, utilizzando metodiche combinate di risonanza magnetica (MRI) e TMS, cercheremo di stabilire quali modelli di attivazione corticale possano essere predittivi per un migliore outcome clinico.

Il team coinvolto in questo progetto comprende neurologi, neurofisiologi e neuropsicologi esperti nel campo della stimolazione corticale e del neuroimaging.

- Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Schippling S, Caltagirone C, Driver J, Rothwell JC (2008a) *J Neurosci* 28(23): 5944-5953.
- Koch G, Oliveri M, Cheeran B, Ruge D, Gerfo EL, Salerno S, Torriero S, Marconi B, Mori F, Driver J, Rothwell JC, Caltagirone C (2008b) *Brain* 131(12): 3147-3155.

### Attività previste

- Saranno arruolati 30 pazienti. Tutti i pazienti con ictus ischemico emisfero destro saranno sottoposti a valutazione neuropsicologica per quantificare eventuali disturbi cognitivi, e la presenza o l'assenza della eminegligenza spaziale. Tutti i pazienti saranno trattati con una terapia riabilitativa convenzionale.

I pazienti saranno assegnati in modo casuale a gruppi diversi con applicazione di:

- 1) rTMS su PPC sinistra (n = 15);
- 2) placebo rTMS su PPC sinistra (n = 15).

- Dopo essere stato assegnato in modo casuale ad uno dei gruppi, ogni paziente riceverà 10 sedute di terapia per un periodo di 2 settimane (cinque giorni a settimana).

- Misure principali di valutazione: utilizzeremo scale cliniche come la attività della vita quotidiana (ADL) e la Barthel Index (BI).

- Misure secondarie: valuteremo le prestazioni su test standardizzati per il neglect quali test di cancellazione di lettere e di linee. Inoltre definiremo il pattern di attivazione delle connessioni cortico-corticali nell'emisfero intatto.

**A.3.6 – Ruolo delle corteccie motorie nell'analisi del tempo passato e futuro: studio con stimolazione magnetica transcranica in soggetti sani giovani e anziani e in pazienti con Mild Cognitive Impairment (MCI) (Massimiliano Oliveri)**

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** TMS, MCI, futuro.

**Descrizione**

La letteratura recente ha evidenziato una interazione tra fattori spaziali e temporali nel sistema cognitivo. Gli intervalli temporali sono sottostimati nello spazio sinistro e sovrastimati nello spazio destro [Vicario et al. 2007, 2008; Oliveri et al. 2009]. La regione cerebrale critica per questa interazione tra spazio e tempo sarebbe la corteccia parietale posteriore destra [Oliveri et al. 2009]. Uno studio recente del nostro gruppo [Oliveri et al. Submitted] ha evidenziato che interazioni tra spazio e tempo sono presenti anche per rappresentazioni temporali più estese come il passato e il futuro. Soggetti sani sottoposti ad un compito di giudizio del tempo di un verbo (imperfetto vs. futuro) presentano tempi di reazione più rapidi per il tempo passato nello spazio sinistro e per il tempo futuro nello spazio destro. Tale effetto è specifico per i verbi di azione e suggerisce che le aree motorie potrebbero mediare questa associazione tra fattori spaziali e rappresentazione del passato e del futuro. Non è tuttavia chiaro se questi effetti riflettano anche un'asimmetria emisferica nella elaborazione del passato e del futuro.

Osservazioni preliminari del nostro gruppo di ricerca indicano inoltre che l'associazione tra spazio destro e rappresentazione del futuro potrebbe essere diversa a seconda della fascia di età dei soggetti esaminati, con un effetto massimo nei giovani e ridotto o assente negli anziani.

Obiettivo di questo progetto è quello di dimostrare un coinvolgimento specifico della corteccia motoria primaria (M1) nel processamento del tempo del verbo mediante registrazione dei potenziali evocati motori (PEM) da stimolazione magnetica transcranica (TMS) della M1 destra e sinistra. Una predizione dello studio è che l'attivazione della M1 sia modulata specificamente dal tempo del verbo processato, con una facilitazione della M1 di destra per il processamento del tempo passato e della M1 di sinistra per il processamento del tempo futuro. Una seconda predizione è che questi effetti fisiologici siano modulati dall'età dei soggetti esaminati, con una riduzione della attivazione della M1 di sinistra nei pazienti anziani e nei pazienti affetti da MCI.

Saranno reclutati 10 soggetti sani di età compresa tra 20 e 30 anni, 10 soggetti sani di età compresa tra 60 e 70 anni e 10 pazienti con diagnosi di MCI documentata da test neuropsicologici e neuroradiologici.

I soggetti saranno sottoposti ad un compito di giudizio del tempo del verbo. Saranno selezionati 20 verbi di azione, 20 verbi di stato e 20 non-verbi. Ciascun verbo sarà coniugato al tempo imperfetto e futuro (seconda persona singolare) e presentato sul monitor di un PC per un tempo di 200 ms (totale

120 stimoli). Compito del soggetto sarà quello di indicare il tempo del verbo presentato attraverso la pressione di un pulsante con il dito indice della mano destra e sinistra. In metà delle prove la risposta destra sarà associata al tempo passato e la sinistra al tempo futuro e viceversa nell'altra metà delle prove. La TMS sarà effettuata con uno stimolatore MagStim 200 a singolo impulso collegato ad un coil focale di 70 mm posizionato sulla M1 di destra o sinistra in blocchi sperimentali separati. La TMS sarà applicata ad una intensità pari al 90% della soglia di eccitabilità motoria individuale e con tre intervalli rispetto alla presentazione dello stimolo verbale: 0, 150, 300 ms.

- Oliveri M, Koch G, Salerno S, Torriero S, Gerfo EL, Caltagirone C (2009 Mar 27) *Neuroimage* [Epub ahead of print].
- Vicario CM, Caltagirone C, Oliveri M (2007) *Brain Cogn* 64(1): 68-73. Epub 2007 Mar 29.
- Vicario CM, Pecoraro P, Turriziani P, Koch G, Caltagirone C, Oliveri M (2008) *PLoS ONE* 3(3): e1716.

### Attività previste

- Programmazione dell'esperimento.
- Reclutamento soggetti sani e MCI.

### A.3.7 – Studio della connettività funzionale parietale-motoria mediante metodiche di stimolazione magnetica transcranica e Risonanza Magnetica con Trattografia (Giacomo Koch)

**Anno d'inizio:** 2009

**Durata in mesi:** 36

**Parole chiave:** Connettività cortico-corticale, stimolazione magnetica, trattografia.

### Descrizione

In un nostro recente studio eseguito su soggetti normali, abbiamo documentato l'esistenza di specifiche proiezioni originanti dalla corteccia parietale posteriore (PPC) che modulano l'eccitabilità delle aree motorie ipsilaterali e controlaterale, tramite proiezioni cortico-corticali a rapida trasmissione [Koch et al. 2007]. Tali studi sono stati eseguiti con un innovativo approccio di TMS a doppio impulso caratterizzato dall'utilizzo di due stimolatori connessi a due coil focali applicati sulle aree parietali e motorie. Tali connessioni sembrerebbero essere importanti nel guidare la pianificazione di movimenti di reaching verso lo spazio controlaterale [Koch et al. 2008a]. Inoltre sembrano essere specificatamente alterate in pazienti con eminegligenza spaziale unilaterale [Koch et al. 2008b]. Nonostante siano state ben caratterizzate le proprietà neurofisiologiche di questa connessione cortico-corticale, non è chiaro quali siano i fascicoli della sostanza bianca che veicolano tali informa-

zioni. La nostra ipotesi, sulla base di precedenti studi, prevede che il fascicolo longitudinale superiore (SFL) sia particolarmente importante a tale riguardo.

In questo nuovo studio ci proponiamo pertanto di indagare le possibili correlazioni in un gruppo di soggetti sani tra le proprietà di eccitabilità della suddetta connessione e la rappresentazione neuroanatomica dei fasci cortico-corticali, tramite metodiche di trattografia con risonanza magnetica. Tale strumento rende possibile determinare il grado di omogeneità dell'orientamento delle fibre cortico-corticali individualmente in ogni soggetto attraverso la misura della frazione di anisotropia (FA), rendendo possibile una correlazione con i dati ottenuti con la TMS. Tale approccio è stato recentemente utilizzato dal gruppo di Oxford in uno studio pubblicato su *Current Biology* [Boorman et al. 2007] in cui gli autori valutavano le proprietà funzionali e anatomiche delle connessioni tra l'area premotoria dorsale (PMd) e l'area motoria controlaterale. La correlazione era significativa quando la connettività funzionale con TMS era testata durante un compito di choice reaction time (tempo di reazione in relazione alla presentazione di diversi stimoli visivi). Nel nostro progetto pertanto ci proponiamo di eseguire negli stessi soggetti la valutazione neurofisiologica della funzionalità delle connessioni tra PPC ed area motoria ipsilaterale sia a riposo che nella fase di pianificazione di un movimento di reaching lateralizzato nello spazio. Tali soggetti saranno inoltre sottoposti ad un esame di risonanza magnetica per eseguire la trattografia.

- Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, Rothwell JC (2007) *J Neurosci* 27(25): 6815-6822.
- Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Schippling S, Caltagirone C, Driver J, Rothwell JC (2008a) *J Neurosci* 28(23): 5944-5953.
- Koch G, Oliveri M, Cheeran B, Ruge D, Gerfo EL, Salerno S, Torriero S, Marconi B, Mori F, Driver J, Rothwell JC, Caltagirone C (2008b) *Brain* 131 (12): 3147-3155.

### Attività previste

Venti giovani volontari destrimani in buona salute saranno arruolati in questo studio. Le registrazioni di elettromiografia (EMG) saranno fatte dal muscolo primo interosseo dorsale (FDI) tramite elettrodi di superficie a coppetta AG-AgCl di 9-millimetri di diametro. L'elettrodo attivo sarà disposto sopra il ventre del muscolo e l'elettrodo di riferimento sopra l'articolazione metacarpofalangea del dito indice. Le risposte saranno amplificate con un amplificatore tipo Digitimer D360 (Digitimer srl, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Regno Unito) con i filtri regolati a 20 hertz ed a 2 KHz con un tasso di campionamento di 5 KHz, quindi registrati tramite un computer usando il software SIGNAL (CED srl, Cambridge, Regno Unito). Utilizzeremo una tecnica accoppiata di stimolazione con due macchine Magstim 200 (Magstim Co., Whitland, Dyfed, Regno Unito). Lo stimolo magnetico ha una configurazione di impulso monofasica con una durata di circa 800  $\mu$ s. In primo luogo l'intensità dello stimolo test (TS) sull'area motoria sarà aggiustata per evocare un potenziale evocato motorio (MEP) di circa 1

MV. L'hot spot di M1 della mano di destra sarà stata definita come il punto in cui lo stimolo ha evocato il più grande MEP dal muscolo FDI controlaterale. Per stimolare M1, la bobina sarà disposta sempre tangenzialmente al cuoio capelluto ad un angolo di 45 gradi per indurre un flusso di corrente con direzione posteriore-anteriore (PA) attraverso il solco centrale. La posizione del coil sulla PPC di destra TMS sarà stata definita sulla posizione P4 del sistema di 10-20 EEG. Secondo le indagini precedenti che adottano la ricostruzione MRI in 3D questo sito di stimolazione è nel lobulo parietale inferiore (IPL) vicino alla parte posteriore del solco intraparietale contiguo. Il centro della bobina sarà posizionato tangenzialmente sopra P4. L'intensità dello stimolo del CS sarà sia supra- (110% della soglia moria a riposo-RMT) che sub-liminale (90% RMT). La RMT è definita come l'intensità più bassa che è in grado di evocare cinque piccole risposte (circa 50 microV) nel muscolo FDI controlaterale in una serie di dieci stimoli quando il soggetto mantiene i muscoli FDI rilassate in entrambe le mani, secondo i criteri internazionali. L'intervallo tra lo stimolo condizionante sulla PPC e lo stimolo test sull'area motoria ipsilaterale varierà tra ISIs 2 e 20 ms.

