



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea Magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

Tesi di laurea Magistrale

Modificazioni dell'EEG associate al declino cognitivo ed alla demenza nella malattia di Parkinson.

**EEG's alterations related to
the cognitive decline and dementia
in Parkinson's disease.**

Relator

Prof. Angelo Antonini

Laureando: Leonardo Bonaldo

Matricola: 2058459

Anno Accademico 2022-2023

INDICE

CAPITOLO 1: LE DEMENZE	5
1. CHE COSA SONO LE DEMENZE	5
2. LA DEMENZA DI ALZHEIMER	5
3. LE DEMENZE VASCOLARI.....	6
4. LA MALATTA DI PARKINSON	7
5. LA DEMENZA A CORPI DI LEWY.....	7
6. LA DEMENZA FRONTO-TEMPORALE	8
CAPITOLO 2: L'ELETTROENCEFALOGRAMMA	11
1. INTRODUZIONE	11
2. MONTAGGIO ELETTRODI E ANALISI SEGNALE	11
3. ANALISI DELLE BANDE CHE COMPONGONO L'EEG.....	14
CAPITOLO 3: LA MALATTIA DI PARKINSON	19
1. INTRODUZIONE	19
2. IL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT CORRELATO AL MORBO DI PARKINSON	19
3. LA DEMENZA CORRELATA AL MORBO DI PARKINSON.....	20
4. ALTERAZIONI ELETTROENCEFALOGRAFICHE NEL MORBO DI PARKINSON	21
CAPITOLO 4: CONCLUSIONI.....	25
RINGRAZIAMENTI.....	27
BIBLIOGRAFIA.....	29
SITOGRAFIA.....	35

CAPITOLO 1: LE DEMENZE

1. CHE COSA SONO LE DEMENZE

Il termine **demenza** è un “termine ombrello” che identifica tutti i disturbi neurodegenerativi caratterizzati dalla progressiva perdita sia della memoria che di diverse autonomie funzionali (Papagno & Bolognini, 2020). Esistono vari tipi di demenza, con sedi neuro-anatomiche colpite nelle fasi iniziali e progressione della comparsa dei sintomi neuropsicologici differenti; le principali forme sono la demenza fronto-temporale, la demenza vascolare, la demenza correlata alla malattia di Alzheimer, la demenza a corpi di Lewy e la demenza correlata alla malattia di Parkinson. Nel 2006 l’OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità, *World Health Organisation* WHO) ha stimato in oltre dieci milioni le persone affette da demenza di vario tipo (Oh et al., 2018), e nel 2012 ha definito tale categoria di disturbi neurodegenerativi come una “una priorità di salute pubblica” (Papagno & Bolognini, 2020).

2. LA DEMENZA DI ALZHEIMER

La **demenza di Alzheimer** (*Alzheimer’s Dementia*, AD) è la forma di demenza degenerativa più frequente (incidendo per circa il 70-75% sulla casistica complessiva delle demenze) e probabilmente più nota. Chi ne è affetto presenta un quadro neurologico iniziale relativamente intatto ma una situazione neuropsicologica e cognitiva caratterizzata da stato ansioso-depressivo, reattivo alle iniziali difficoltà mnesiche e cognitive in generale, e da occasionali perdite di memoria episodica e anterograda relativa ad eventi non particolarmente significativi della vita di tutti i giorni, come il ricordarsi la posizione di oggetti di uso quotidiano (la cosiddetta *Ongoing Memory*). Con l’aggravarsi della malattia il quadro cognitivo si deteriora; la memoria, soprattutto quella di tipo prospettico, è sempre più lacunosa e si verificano compromissioni di alcune funzionalità strumentali (ad es. utilizzare il telefono, fare la spesa,

prendersi cura della propria casa, assumere farmaci, gestire il denaro) e di funzioni di controllo (comparsa di anedonia, disinibizione, anoressia, allucinazioni...), derivanti dal progressivo deterioramento delle strutture anatomico-patologiche, dalle **aree ippocampali** (disturbi di memoria) alle **aree retrorolandiche** (perdita delle IADL, *Instrumental Activities of Daily Living*) e alle **aree frontali e prefrontali** (comparsa di disturbi neuropsichiatrici) (Papagno & Bolognini, 2020). Inoltre, nel corso del passaggio da un invecchiamento sano allo sviluppo della malattia d'Alzheimer conclamata peggiorano anche la **Teoria della Mente** (*Theory of Mind*, ToM) e il riconoscimento delle emozioni, sempre in relazione al deterioramento delle aree prefrontali (Roheger et al., 2022)

3. LE DEMENZE VASCOLARI

Le **demenze vascolari** (*Vascular Dementia*, VD) sono, per frequenza di casistica, la prima forma di deterioramento cognitivo di natura non degenerativa. Esse sono caratterizzate da microlesioni ischemiche nella sostanza bianca che inficiano le connessioni tra le varie aree cerebrali, in particolar modo tra le aree preposte alle funzioni cognitive e le aree della memoria, visibili nelle immagini neuroradiologiche come vere e proprie lesioni della sostanza bianca (*White Matter Lesions*, WML) o come rarefazioni della sostanza bianca sottocorticale a occlusione dei piccoli vasi (leucoaraiosi) (Gawel et al., 2007). In questa forma di demenza il deterioramento cognitivo con la conseguente perdita di autonomia è conclamato fin dalle prime fasi della malattia. Diversamente dal decadimento cognitivo correlato alla malattia di Alzheimer, per quanto riguarda le demenze vascolari non esiste un quadro neuropsicologico iniziale comune a tutti i pazienti che ne soffrono, tanto che si parla di più tipi di demenze vascolari proprio perché i deficit cognitivi e funzionali manifestati dalla persona sono

strettamente correlati alle aree cerebrali maggiormente colpite dalle lesioni sopra descritte (Papagno & Bolognini, 2020).

4. LA MALATTIA DI PARKINSON

La **malattia di Parkinson** (*Parkinson's Disease*, PD) è una malattia neurodegenerativa che si manifesta attraverso rigidità posturale, tremore a riposo e **bradicinesia**, ossia il disturbo neurologico del movimento a causa del quale il paziente non riesce a compiere o a completare un gesto volontario (Papagno & Bolognini, 2020). Sotto il profilo clinico e prognostico si riconoscono due fenotipi classici nella malattia di Parkinson: il fenotipo **tremorigeno**, il cui principale segno clinico è il tremore, e il fenotipo **acinetico**, in cui prevalgono rigidità e bradicinesia. Il quadro neuropsicologico comune in questo tipo di pazienti è inizialmente caratterizzato da una difficoltà solo motoria; successivamente compaiono segni e sintomi tipici del deterioramento cognitivo senza però compromissione delle ADL e IADL (*Mild Cognitive Impairment related to Parkinson's disease*, PD-MCI). In certi casi la sintomatologia può evolvere in una vera e propria demenza correlata alla malattia di Parkinson (*Dementia related to Parkinson's disease*, PD-D) dovuta principalmente a una degenerazione dei neuroni dopaminergici situati nella *substantia nigra* mesencefalica, deputati all'organizzazione delle attività motorie e al loro controllo (Papagno & Bolognini, 2020).

5. LA DEMENZA A CORPI DI LEWY

La **demenza a corpi di Lewy** (*Dementia with Lewy Body*, DLB) è, per frequenza di casistiche, la seconda forma di demenza degenerativa dopo quella di Alzheimer. Probabilmente sottodiagnosticata in ambito clinico, a seconda delle diverse stime la sua percentuale di incidenza sulla complessiva popolazione con diagnosi di demenza varia tra il 16 e il 24% e sembra essere più frequente negli uomini rispetto alle donne (Papagno & Bolognini, 2020).

Sotto il profilo istologico questa malattia è caratterizzata dalla presenza nel cervello di particolari agglomerati di proteine, soprattutto l'alfa-sinucleina (α -syn) e la beta-amiloide ($A\beta$), e di glutammato, chiamati *Corpi di Lewy* in onore del neurologo tedesco Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) che per primo li ha studiati (Lin et al., 2022). Il quadro neuropsicologico tipico dei pazienti affetti da questo tipo di demenza è molto simile a quello che caratterizza i pazienti con demenza correlata alla malattia di Parkinson, tanto che per alcuni studiosi le due patologie costituiscono un continuum (Papagno & Bolognini, 2020). In termini evolutivi, le prime fasi della malattia sono caratterizzate soprattutto dalla manifestazione di deficit a carico delle funzioni attentive, esecutive e delle abilità visive; si assiste poi a un progressivo aggravamento del quadro clinico con la comparsa di disfunzionalità motorie causate dall'iniziale deterioramento dei lobi frontali, parietali e occipitali, in particolare la neocorteccia e il sistema limbico, che si estende poi fino a colpire il nucleo striato e la *substantia nigra* (Lin et al., 2022).

6. LA DEMENZA FRONTO-TEMPORALE

Per **demenza fronto-temporale** (*Fronto-Temporal Dementia*, FTD) si intende complessivamente l'assieme delle patologie neurodegenerative che interessano sia i lobi prefrontali che quelli temporali (in netto contrasto con la demenza di Alzheimer che invece, nelle fasi iniziali, colpisce soprattutto le aree parietali e occipitali). Similmente a quanto accade nelle demenze vascolari, essendo appunto un termine che include diversi eventi degenerativi, all'esordio della malattia non è possibile identificare un quadro neuropsicologico comune in tutti i pazienti; i sintomi iniziali dipendono infatti dai diversi siti colpiti dalle microlesioni, così che è possibile suddividere la FTD in sottocategorie in base ai sintomi e/o segni predominanti. Si riconosce così la variante **comportamentale** (*Behavioural Variant of FTD*, BvFTD),

caratterizzata da una **significativa** modificazione del comportamento e della personalità del soggetto, e la variante **afasica**, a sua volta suddivisa nelle sottospecie **agrammatica** e **semantica**, in cui ad essere prevalenti sono i sintomi di natura linguistica (World Health Organisation, 2022). Le aree cerebrali principalmente colpite nella *bvFTD* sono i lobi prefrontali e temporali anteriori bilaterali; la FTD di tipo agrammatico interessa invece le aree frontali e insulari intorno alla scissura laterale nell'emisfero sinistro, mentre nella variante semantica sono maggiormente coinvolti i poli temporali, in particolare quello sinistro.

CAPITOLO 2: L'ELETTROENCEFALGRAMMA

1. INTRODUZIONE

L'elettroencefalogramma (*Electroencephalogram*, abbreviato EEG) è una tecnica di *brain imaging* mediante la quale si misura, attraverso l'utilizzo di uno strumento detto **elettroencefalografo**, l'attività cumulativa di un gruppo di neuroni della corteccia cerebrale aventi gli assoni perpendicolari allo scalpo. Tale metodologia è stata sperimentata per la prima volta sull'essere umano nel 1924 dallo psichiatra tedesco Hans Berger (1873-1941) (Pizzagalli, 2007), il quale aveva scoperto che l'attività cerebrale genera una blanda corrente elettrica (differenziale di potenziale elettrico), rilevabile attraverso una rete di elettrodi posti sul cuoio capelluto e rappresentabile graficamente come un diagramma o un tracciato. Il tracciato è caratterizzato da onde di varia frequenza in un range compreso tra 0.01 e 100 Hz e con un'ampiezza di pochi microvolt (range: 10-80 μV). Proprio a causa della sua ridotta ampiezza il segnale EEG può essere coperto da cosiddetti **artefatti**, cioè da segnali di disturbo di origine e natura diverse da quella indagata (Naeem Mannan et al., 2018), dei quali si dirà più avanti.

2. MONTAGGIO ELETTRODI E ANALISI SEGNALE

Poiché il posizionamento degli elettrodi sul cuoio capelluto influisce sulla corretta rilevazione del segnale elettrico cerebrale, potendo generare tracciati diversi e difficilmente confrontabili, allo scopo di conferire la massima omogeneità e comparabilità ai risultati ottenuti con l'EEG è stata introdotta una metodica standard di allocazione degli elettrodi convenzionalmente denominata *International 10-20 System* (o **Sistema 10-20**), consistente nel posizionare un elettrodo ogni 10 % o 20 % della distanza tra *nasion* e *inion* (cioè della lunghezza tra l'attaccatura superiore del naso e la prominente nell'osso occipitale), o I-N, e della distanza tra i due mastoidi (prominenze dell'osso temporale dietro ai padiglioni auricolari) (Pizzagalli,

2007). Seguendo questa metodica sono normalmente individuati ventuno siti di collocazione degli elettrodi distribuiti su tutto lo scalpo. Questi ventuno canali sono tuttavia insufficienti per poter effettuare una più approfondita analisi del segnale EEG (c. d. EEG ad alta densità); a questo scopo devono essere utilizzate molte più posizioni, standardizzate internazionalmente mediante l'individuazione di siti intermedi tra gli elettrodi del Sistema 10-20. La più recente mappatura dei punti di applicazione è convenzionalmente denominata *International 5-5 System* (o **Sistema 5-5**) e prevede il posizionamento di un elettrodo ad ogni 5 % della distanza I-N e tra i due mastoidi, generando una rete di rilevazione a centoventotto canali (Oostenveld & Praamstra, 2001).

La procedura di allocazione degli elettrodi avviene attraverso alcuni passaggi, il primo dei quali è appunto il posizionamento di una prima serie di canali secondo il Sistema 10-20. Per trovare la giusta posizione dell'elettrodo, che di solito è in Ag/ClAg (argento o cloruro di argento), in stagno oppure sinterizzato (pasta pressata in Ag/ClAg) - per evitare la sua polarizzazione e la conseguente saturazione della scheda di conversione analogico-digitale con perdita del segnale registrato -, con un metro si misurano le distanze I-N e tra i due mastoidi; l'incrocio tra le due linee immaginarie che collegano questi quattro punti è la posizione dell'elettrodo centrale (abbreviato Cz). Partendo dall'individuazione di questo primo punto si procede poi a trovare la posizione degli altri elettrodi, che, per convenzione, a sinistra vengono identificati con numerazione dispari, quelli centrali con la lettera minuscola z e a destra con notazione pari. Una volta determinate tutte queste posizioni si provvede quindi a ripulire e sgrassare l'area di adesione dell'elettrodo, rimuovendo dallo scalpo del soggetto lo strato superficiale di cellule morte attraverso il movimento di un ago di siringa smussato, finché non viene rilevata, con un impedenziometro, un'impedenza inferiore a 5 kΩ. Successivamente, per far aderire meglio l'elettrodo allo scalpo si inietta, attraverso un'apertura nell'elettrodo, un gel a base salina

specifico per l'EEG. Infine i cavi degli elettrodi vengono collegati a un amplificatore di segnale, a sua volta interfacciato alla scheda A/D (scheda di conversione analogico-digitale) collegata al computer che registra e salva il segnale. Il risultato della registrazione viene poi analizzato offline attraverso programmi specifici (Pizzagalli, 2007).

Come anticipato precedentemente, il segnale elettroencefalografico, avendo un'ampiezza di pochi microvolt, è quasi sempre coperto da **artefatti**, segnali secondari di origine e natura diversa (endogeni o esogeni) che rendono difficoltosa l'analisi offline. Gli artefatti **esogeni** sono disturbi elettrici prodotti dall'ambiente circostante (ad es., il disturbo di rete a 50 o 60 Hz), dal soggetto esaminato (ad es., il segnale ECG, EMG, artefatti da movimento...), dagli elettrodi (ad es., il cosiddetto potenziale d'offset) o dalla strumentazione utilizzata per l'indagine (ad es., il drift termico o il cosiddetto *rumore rosa*); quelli **endogeni** sono "rumori" intrinseci della variabile fisiologica riferibili a processi omeostatici in corso, oppure derivati dall'attività fisiologica di base o correlati a variabili psicologiche confuse e non pienamente controllate (Naeem Mannan et al., 2018). Allo scopo di diminuire il più possibile l'impatto degli artefatti sui dati registrati sono state implementate alcune tecniche, tra le quali la più utilizzata è l'ICA (*Independent Component Analysis*) (Chuang et al., 2022), una metodologia che consiste nell'inserimento di spezzoni di segnale EEG contaminato dagli artefatti; attraverso questa procedura si ottiene la separazione dell'EEG dal segnale non d'interesse (in particolare di natura oculomotoria) (Pizzagalli, 2007). Per diminuire l'impatto degli artefatti a monte, ancora prima di conservare il segnale, oltre al corretto posizionamento degli elettrodi e all'isolamento elettromagnetico ed elettrostatico dell'apparecchiatura che registra, si utilizzano invece dei cosiddetti **filtri**, apparecchi in grado di depurare il segnale rilevato dagli elettrodi dalle specifiche frequenze (chiamate "di taglio") su cui i filtri stessi sono stati pre-tarati. Essi possono essere classificati in filtri passa-basso (o taglia-alto), filtri passa-alto (o taglia-basso),

filtri passa-banda e filtri notch. I filtri passa-basso annullano tutti i segnali con frequenza **superiore** a quella impostata, riducendo gli artefatti ad alta frequenza e a larga banda, mentre i filtri passa-alto bloccano i segnali che hanno un frequenza **inferiore** a quella impostata, riducendo gli artefatti da movimento, da drift termico e da polarizzazione degli elettrodi. I filtri passa-banda sono un filtro passa-basso e un filtro passa-alto che lavorano accoppiati, così da far passare solo il segnale che ha una frequenza **compresa** tra quelle impostate; essi sono efficaci per ridurre l'interferenza dei segnali non d'interesse (ad es., l'ECG, l'EMG...). I filtri "notch", infine, sono filtri specificamente destinati a ridurre il disturbo di rete: infatti, essi interrompono tutti i segnali che hanno la **stessa** frequenza della corrente elettrica continua (in Italia, 50 Hz). Per registrare l'elettroencefalogramma si utilizza di solito un filtro passa-banda impostato a 0,01 Hz come passa-alto (se ci sono artefatti da movimento meglio impostarlo a 1 Hz) e a 100 Hz come passa-basso; non si utilizza invece il filtro "notch", visto che distorce il segnale registrato (frequenza rientrante nell'attività gamma), ma si cerca di isolare (dal punto di vista elettromagnetico) la stanza in cui viene effettuata l'indagine con l'apparecchiatura che registra e di mettere i fili colleganti la cuffia EEG e il PC il più paralleli possibile.

3. ANALISI DELLE BANDE CHE COMPONGONO L'EEG

Il segnale EEG è formato da segnali elettrici che hanno una diversa frequenza e ampiezza. Per comodità, gli studiosi hanno suddiviso le onde EEG in varie bande di frequenza, che sono la banda delta (<4 Hz), la banda theta (4-8 Hz), la banda alfa (8-12 Hz), la banda beta (12-30 Hz) e la banda gamma (>30 Hz) (Naeem Mannan et al., 2018).

La *banda delta*, il cui segnale ha una frequenza inferiore ai 4 Hz e un'ampiezza oscillante tra i 10 e gli 80 μ V, riflette attività a bassa frequenza ed è tipicamente riscontrata negli adulti sani e con patologie neurologiche durante il sonno: infatti, vari studi hanno mostrato un aumento

della banda delta in prossimità di lesioni cerebrali e di tumori, durante l'anestesia, oltre che durante il sonno. Inoltre è stata dimostrata una correlazione negativa tra l'attività delta e il metabolismo del glucosio mediante PET, sia in soggetti sani che in individui con patologie. Questo tipo di onde è registrato principalmente dagli elettrodi frontali e prefrontali, con origine nella corteccia cingolata anteriore (ACC, *Anterior Cingulate Cortex*) (Pizzagalli et al., 2004).

Le *onde theta*, con frequenza oscillante tra i 4 e gli 8 Hz e un'ampiezza che varia tra i 10 e i 50 μV , sono ampiamente correlate a processi di elaborazione di informazioni nel lobo limbico. I principali "generatori" di tali onde sono stati individuati nell'ippocampo, nel nucleo del setto mediale, in nuclei talamici..., zone appartenenti al lobo limbico (Vinogradova, 1995).

La *banda alfa*, a cui appartengono tutti i segnali EEG aventi una frequenza che varia tra gli 8 e i 12 Hz e un'ampiezza oscillante tra i 10 e i 45 μV , si suddivide a sua volta in *ritmo alfa lento* (8-10 Hz) e *ritmo alfa veloce* (10-12 Hz), ed è correlata a stati di veglia rilassata con gli occhi chiusi: infatti, appena la persona esaminata apre gli occhi, ha stati di allerta o aumenta la concentrazione, si verifica il fenomeno conosciuto come *Desincronizzazione dei ritmi alfa*, caratterizzato da una considerevole diminuzione o scomparsa della specifica banda alfa. Questo tipo di attività elettrica cerebrale è captato particolarmente dagli elettrodi posteriori, in particolare quelli occipito-temporo-parietali, mentre il suo controllo avviene attraverso il talamo. La suddivisione, accennata più sopra, tra onde alfa lente e alfa veloci è funzionale dal punto di vista cognitivo: infatti, la desincronizzazione della banda lenta è stata associata ad una inibizione aspecifica **indipendentemente** dal tipo di compito, mentre quella veloce è associata ad una inibizione aspecifica **dipendente** dal tipo di compito ed è collegata al processamento di informazioni sia sensoriali che semantiche. Il ruolo fisiologico di questo tipo di segnale è

tutt'ora sconosciuto, ma la desincronizzazione induce a ritenere che la banda alfa sia associata a funzioni del sistema visivo emergenti da assenza di input visivi (Klimesch, 1999).

L'attività beta, che include tutti i segnali EEG aventi una frequenza oscillante tra i 12 e i 30 Hz e un'ampiezza che varia tra i 10 e i 20 μV , viene associata all'aumento dell'attività eccitatoria, in particolare durante un'attivazione diffusa e durante processi di attenzione selettiva, indicando una desincronizzazione a livello corticale: infatti, solitamente questa banda sostituisce l'attività alfa, correlata alla sincronizzazione corticale, attraverso il fenomeno della desincronizzazione illustrato precedentemente durante compiti cognitivi; questo tipo di onde ha una distribuzione fronto-centrale simmetrica sullo scalpo (Pizzagalli, 2007).

La *banda gamma*, contenente tutti i segnali aventi frequenza superiore ai 30 Hz e ampiezza inferiore ai 10 μV , solitamente viene associata a processi attentivi, di attivazione corticale, di riconoscimento oggetti, o a fenomeni di modularizzazione *top-down* nei processi sensoriali; in generale, è direttamente riferita all'attivazione neurale. Ciò è confermato da numerosi studi, da cui si evince che durante la registrazione EEG intracorticale si verifica un aumento di attività gamma durante diversi processi cognitivi, compresi quelli relativi alla percezione e all'apprendimento. Inoltre è stata riscontrata una diminuzione dose-dipendente di onde gamma durante l'anestesia pre-operatoria. Un altro dato a sostegno di queste ipotesi arriva dalle ricerche nell'ambito dello studio del sonno, laddove si sono accertate sistematiche riduzioni di attività gamma durante i cicli sonno-veglia. Studi sulla localizzazione hanno individuato come probabile origine di questo tipo di onde la corteccia cingolata anteriore: infatti, in uno studio, Pizzagalli e collaboratori hanno individuato una correlazione positiva tra attività gamma e theta a riposo e varie suddivisioni dell'ACC (Pizzagalli et al., 2006).

CAPITOLO 3: LA MALATTIA DI PARKINSON

1. INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson, come anticipato precedentemente, è una malattia neurodegenerativa progressiva caratterizzata da rigidità posturale, tremore a riposo e *bradicinesia* (disturbo neurologico del movimento a causa del quale il paziente accusa difficoltà e rallentamento nell'iniziare un movimento volontario o nello svilupparlo e portarlo a compimento). Tali sintomi sono dovuti alla graduale degenerazione dei neuroni dopaminergici contenuti nella *substantia nigra* mesencefalica, importanti per molti aspetti inerenti al movimento, come l'attivazione, l'inibizione, il controllo e l'organizzazione dell'azione motoria. Il primo dottore a studiare sistematicamente questa patologia fu James Parkinson (1755-1824), un medico inglese che, nel 1817, descrisse per la prima volta i sintomi caratteristici di questo morbo. Inizialmente, Parkinson ritenne che la malattia non avesse alcun impatto sui processi cognitivi del paziente (infatti affermò che "l'intelletto e i sensi" erano "illesi" [Parkinson, 1817]); solamente nel 1877 il neurologo francese Jean-Martin Charcot (1825-1893) annotò nei suoi studi sul Parkinson che durante il decorso "la mente si annebbia e la memoria è persa" (Charcot, 1877). Allo stato attuale delle conoscenze, infatti, si sa che i deficit cognitivi sono presenti nelle fasi iniziali nel 40% dei pazienti, per poi aumentare con l'avanzare del male (Papagno & Bolognini, 2020).

2. IL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT CORRELATO AL MORBO DI PARKINSON

Con *Mild Cognitive Impairment* (tradotto letteralmente in Deterioramento Cognitivo Lieve), abbreviato MCI, si intende, in ambito medico, indicare tutti i sintomi che identificano "un modesto declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi

[...] basato su: preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un lieve declino delle funzioni cognitive e una modesta compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata" senza che ciò interferisca con l'indipendenza nello svolgimento delle attività quotidiane e in mancanza di una correlazione certa di questi sintomi con un altro disturbo mentale (ad es., delirium, schizofrenia, Disturbo Depressivo Maggiore) (American Psychiatric Association, 2013a). Specificatamente, l'MCI correlato alla malattia di Parkinson (PD-MCI) è caratterizzato da un lieve deterioramento cognitivo conseguente all'esordio del morbo di Parkinson, quindi il declino cognitivo deve avvenire nel contesto di conclamata malattia di Parkinson. In relazione a ciò nel DSM-5, come marker diagnostici a supporto della diagnosi, vengono consigliati dei test neuropsicologici con un focus sulle evidenze non basate sulla funzione motoria, quali il MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*), le SCOPA-Cog (*Scales for Outcomes of Parkinson's Disease- Cognition*) e la PD-CRS (*Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale*), assieme al *neuroimaging* strutturale, come la MRI (*Magnetic Resonance Imaging*, la risonanza magnetica), e al *neuroimaging* funzionale, come le scansioni del trasportatore della dopamina (*DaT Scans*) (American Psychiatric Association, 2013b).

3. LA DEMENZA CORRELATA AL MORBO DI PARKINSON

Chi soffre di demenza correlata alla malattia di Parkinson ha un aggravamento dei disturbi cognitivi presenti nell'MCI-PD tali da interferire con le sue autonomie nella vita quotidiana, valutabili oggettivamente con le scale ADL (*Activities of Daily Living*, le attività di base quotidiane, come il lavarsi, l'alimentarsi e la mobilità) e IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*, attività più complesse come la gestione del denaro, fare la spesa, l'utilizzo del

telefono...), tanto da necessitare di supporto e/o supervisione continuativa nella vita quotidiana (Papagno & Bolognini, 2020). Infatti, nel DSM-5 i principali processi diagnostici suggeriti per il riconoscimento della patologia sono la soddisfazione dei criteri per il disturbo neurocognitivo maggiore (presenza di declino cognitivo in uno o più domini basato su preoccupazione del paziente, del clinico o del familiare, e sulla performance a una valutazione oggettiva inferiore al livello atteso o che è stata osservata diminuire nel corso del tempo), che l'anomalia si verifichi in presenza di malattia di Parkinson, che ci sia un esordio dei sintomi graduale e che il disturbo non sia attribuibile né ad altre condizioni mediche né riconducibili ad altri disturbi mentali (American Psychiatric Association, 2013b). Oltre ai sintomi di carattere cognitivo un altro importante fattore di riconoscimento della malattia è dato dall'insorgere, nella fase terminale del decorso, di complesse allucinazioni visive causate da un'interazione disfunzionale tra diversi circuiti neurali (Papagno & Bolognini, 2020), che colpisce circa il 70 % dei pazienti affetti da tale morbo.

4. ALTERAZIONI ELETTROENCEFALOGRAFICHE NEL MORBO DI PARKINSON

Come descritto precedentemente, il tracciato elettroencefalografico riscontrabile in una persona sana è caratterizzato da un segnale composto da più onde di varia frequenza e ampiezza registrate, come minimo, da sessantaquattro elettrodi (o canali) e che subisce delle modificazioni correlate al tipo di attività o di compito preponderante che il soggetto sta svolgendo (durante la veglia rilassata l'attività maggiormente presente è quella alfa, durante il sonno è quella delta...) (Pizzagalli, 2007).

Mentre, durante la veglia rilassata, in un soggetto sano vi è preponderanza di attività alfa, in un paziente con diagnosi di malattia di Parkinson l'attività maggiormente presente è di tipo beta

(vi è un fenomeno chiamato tecnicamente *desincronizzazione elettroencefalografica*, cioè un aumento dell'attività beta e una diminuzione di onde alfa). Inoltre si riscontra anche un aumento di onde theta, indice significativamente rilevante per il decorso cognitivo futuro del paziente (Keller et al., 2020).

Un ulteriore e più dettagliato strumento per la diagnostica del morbo di Parkinson e di tutti i suoi declini cognitivi è l'analisi dell'entropia del segnale EEG, una valutazione statistica con cui, mediante l'utilizzo di formule matematiche, si determina il livello di complessità del tracciato elettroencefalografico e di sincronizzazione corticale (maggior livello di entropia, minor complessità EEG e minor sincronizzazione corticale). Attraverso questo metodo di indagine si è verificato che in pazienti con diagnosi di PD (*Parkinson's Disease*, malattia di Parkinson) il livello dell'entropia è inferiore rispetto al gruppo di controllo, indicando una minor complessità del segnale EEG e minor sincronizzazione corticale.

In particolare si nota che, in un soggetto affetto da demenza correlata alla malattia di Parkinson o MCI correlato al morbo di Parkinson, appaiono delle peculiari anomalie nel tracciato EEG ad occhi chiusi registrato nelle sorgenti centrali dell'attività delta (inferiore a 4 Hz), nelle sorgenti posteriori dell'attività theta (4-8 Hz) e beta bassa (13-20 Hz), nonché nelle sorgenti posteriori dell'attività alfa bassa (8-10 Hz) – tratto, quest'ultimo, condiviso con pazienti affetti da AD (*Alzheimer's Dementia*, demenza di Alzheimer), (Babiloni et al., 2011).

Altri studi, invece, utilizzano l'analisi QEEG (*Quantitative EEG*, o EEG quantitativo), una metodica di indagine che consiste nel valutare la potenza di spettro delle varie bande di attività presenti in un tracciato EEG. Attraverso questo strumento diagnostico comparativo si riconosce, nei pazienti affetti da MCI-PD, un aumento dell'attività theta (4-8 Hz), soprattutto nella regione temporale, superiore non solo rispetto ai soggetti del gruppo di controllo (privi di

disturbi) ma anche ai pazienti AD; nonché una diminuzione della sottobanda alfa alta (10-12 Hz), comune con i soggetti AD (Benz et al., 2014; Fonseca et al., 2013; Chaturvedi et al., 2017).

Quanto fin qui descritto spiega tutti i disturbi cognitivi presenti nel MCI e nella demenza correlata al morbo di Parkinson. Infatti, come introdotto precedentemente, nell'attività di base di un tracciato EEG ad occhi chiusi "normale" le bande accennate prima caratterizzano attività cognitive come il sonno (banda delta e theta), la vigilanza (banda beta e theta), il livello attentivo (banda beta e theta) e la sincronizzazione corticale (banda alfa); il declino di queste funzioni è sintomo e segno clinico tipico del MCI e della demenza correlata alla malattia di Parkinson (American Psychiatric Association, 2013b).

CAPITOLO 4: CONCLUSIONI

Questo elaborato ha esordito con un'analisi generale sul significato attribuito in ambito medico al termine "demenza", attraverso l'elencazione delle caratteristiche generali e specifiche delle varie tipologie ricomprese in tale classe diagnostica che, in un futuro prossimo (ma lo è già tuttora), diventerà una priorità sanitaria a livello globale (Papagno & Bolognini, 2020). In seguito, è stata fornita una descrizione dettagliata della tecnica di *brain imaging*, chiamata elettroencefalografia, utilizzata dalla neurofisiologia (la branca della fisiologia che studia il funzionamento dei neuroni e dei circuiti neurali) per l'osservazione dei segnali elettrofisiologici dell'attività cerebrale e delle loro alterazioni patologiche, e impiegabile in funzione diagnostica anche per la valutazione del decorso di patologie neurodegenerative come la malattia di Parkinson e l'Alzheimer; ne sono stati illustrati il montaggio, l'analisi del segnale e delle bande che compongono il tracciato elettroencefalografico in un soggetto sano mettendolo a confronto con quello di pazienti affetti da patologia. Infine, il focus è stato portato sul morbo di Parkinson e sulle sue sfaccettature correlate sia al MCI che alla demenza, precisandone le alterazioni peculiari e quelle condivise con altre demenze (in particolare la malattia di Alzheimer, che costituisce la patologia neurodegenerativa di maggior incidenza sulla popolazione mondiale [Papagno & Bolognini, 2020]). In diretta correlazione con queste premesse si è proceduto poi all'analisi e alla valutazione del l'EEG come segno clinico in supporto alla diagnosi, riconoscendone il rilevante contributo per la corretta individuazione sia della demenza (o MCI) correlata alla malattia di Parkinson (Oh et al., 2018; Fonseca et al., 2013) sia di altre tipologie di declino cognitivo patologico (Gawel et al., 2007; Alvi et al., 2021), e confermandone la significativa utilità, se non sotto il profilo statistico, quantomeno

dal punto di vista economico, rispetto ad altre più onerose metodologie di indagine (ad es., la MRI, la risonanza magnetica strutturale, e la PET, la tomografia ad emissione di positroni).

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio i miei genitori e i miei nonni (in particolare mia nonna paterna e mio nonno materno) che mi hanno sostenuto e spronato durante la stesura di questa tesi ed esprimo gratitudine anche nei confronti del professor Antonini che mi ha dato consigli molto utili e per la sua disponibilità.

BIBLIOGRAFIA

- Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Chaudhuri, K. R., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Primer*, 7(47).
<https://doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3>
- Alvi, A. M., Siuly, S., & Wang, H. (2021). Neurological abnormality detection from electroencephalography data: A review. *Artificial Intelligence Review*, 55, 2275–2312.
<https://doi.org/10.1007/s10462-021-10062-8>
- American Psychiatric Association, A. (A c. Di). (2013a). Disturbo neurocognitivo lieve. In *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. (Quinta edizione, pp. 702–709). Raffaello Cortina Editore.
- American Psychiatric Association, A. (A c. Di). (2013b). Disturbo neurocognitivo lieve o maggiore dovuto a morbo di Parkinson. In *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. (Quinta edizione, pp. 738–741). Raffaello Cortina Editore.
- Asher, E. E., Plotnik, M., Günther, M., Moshel, S., Levy, O., Havlin, S., Kantelhardt, J. W., & Bartsch, R. P. (2021). Connectivity of EEG synchronization networks increases for Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Communication Biology*, 4.
<https://doi.org/10.1038/s42003-021-02544-w>
- Babiloni, C., De Pandis, M. F., Vecchio, F., Buffo, P., Sorpresi, F., Frisoni, G. B., & Rossini, P. M. (2011). Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 122, 2355–2364.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.029>
- Benz, N., Hatz, F., Bousleiman, H., Ehrensperger, M. M., Gschwandtner, U., Hardmeier, M., Ruegg, S., Schindler, C., Zimmermann, R., Monsch, A. U., & Fuhr, P. (2014). Slowing of EEG

background activity in Parkinson's and Alzheimer's disease with early cognitive dysfunction. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <http://10.3389/fnagi.2014.0031>

Canessa, A., Pozzi, N. G., Arnulfo, G., Brumberg, J., Reich, M. M., Pezzoli, G., Ghilardi, M. F., Matthies, C., Steigerwald, F., Volkman, J., & Isaias, I. U. (2016). Striatal Dopaminergic Innervations Regulates Subthalamic Beta-Oscillations and Cortical-Subcortical Coupling during Movements: Preliminary Evidence in Subjects with Parkinson's Disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00611>

Chaturvedi, M., Hatz, F., Gschwandtner, U., Bogaarts, J. G., Meyer, A., Fuhr, P., & Roth, V. (2017). Quantitative EEG (QEEG) Measures Differentiate Parkinson's Disease (PD) Patients from Healthy Controls (HC). *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <http://10.3389/fnagi.2017.00003>

Chuang, C.-H., Chang, K.-Y., Huang, C.-S., & Jung, T.-P. (2022). IC-U-Net: A U-Net-based Denoising Autoencoder Using Mixtures of Independent Components for Automatic EEG Artifact Removal. *NeuroImage*, 263. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119586>

Dadar, M., Manera, A. L., Ducharme, S., & Collins, D. L. (2021). White matter hyperintensities are associated with grey matter atrophy and cognitive decline in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurobiology of Aging*, 111, 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.11.007>

Fiorenzato, E., Antonini, A., Camparini, V., Weis, L., Semenza, C., & Biundo, R. (2019). Characteristics and progression of cognitive deficits in progressive supranuclear palsy vs. Multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 126, 1437–1445. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02065-1>

Fonseca, L. C., Tedrus, G. M. A. S., Carvas, P. N., & Machado, E. C. F. A. (2013). Comparison of quantitative EEG between patients with Alzheimer's disease and those with Parkinson's

disease dementia. *Clinical Neurophysiology*, 124, 1970–1974.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.001>

Gawel, M., Zalewska, E., Szmidt-Sałkowska, E., & Kowalski, J. (2007). Does EEG (visual and quantitative) reflect mental impairment in subcortical vascular dementia? *Journal of the Neurological Science*, 257, 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.046>

Keller, S. M., Gschwandtner, U., Meyer, A., Chaturvedi, M., Roth, V., & Fuhr, P. (2020). *Cognitive decline in Parkinson's disease is associated with reduced complexity of EEG at baseline*. 1–13.

Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: A review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29, 169–195. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3)

Lin, C.-L., Zheng, T.-L., Tsou, S.-H., Chang, H.-M., Tseng, L.-H., Yu, C.-H., Hung, C.-S., & Ho, Y.-J. (2022). Amitriptyline improves cognitive and neuronal function in a rat model that mimics dementia with Lewy Bodies. *Behavioural Brain Research*, 435. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114035>

Naeem Mannan, M. M., Kamran, M. A., & Jeong, M. Y. (2018). Identification and Removal of Physiological Artifacts From Electroencephalogram Signals: A Review. *IEEE Access*, 6, 30630–30652. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2018.2842082>

Oh, S. L., Hagiwara, Y., Raghavendra, U., Yuvaraj, R., Arunkumar, N., Murugappan, N., & Rajendra Acharya, U. (2018). A deep learning approach for Parkinson's disease diagnosis from EEG signals. *Neural Computing and Applications*, 32, 10927–10933. <https://doi.org/10.1007/s00521-018-3689-5>

Oostenveld, R., & Praamstra, P. (2001). The Five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clinical Neurophysiology*, *112*, 713–719. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00527-7](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00527-7)

Papagno, C., & Bolognini, N. (A c. Di). (2020). *Neuropsicologia delle demenze*. Società editrice il Mulino.

Pappalettera, C., Miraglia, F., Cotelli, M., Rossini, P. M., & Vecchio, F. (2022). Analysis of complexity in the EEG activity of Parkinson's disease patients by means of approximate entropy. *GeroScience*, *44*, 1599–1607. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00552-0>

Pizzagalli, D. A. (2007). Electroencephalography and High-Density Electrophysiological Source Localization. In *Handbook of Psychophysiology* (Third Edition, pp. 57–84). Cambridge University Press.

Pizzagalli, D. A., Oakes, T. R., Fox, A. S., Chung, M. K., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., Schaefer, S. M., Benca, R. M., & Davidson, R. J. (2004). Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Molecular Psychiatry*, *9*, 393–405. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001469>

Pizzagalli, D. A., Peccoralo, L. A., Davidson, R. J., & Cohen, J. D. (2006). Resting anterior cingulate activity and abnormal responses to errors in subjects with elevated depressive symptoms. A 128-channels EEG study. *Human Brain Mapping*, *27*, 185–201. <https://doi.org/10.1002/hbm.20172>

Roheger, M., Brenning, J., Riemann, S., Martin, A. K., Floel, A., & Meinzer, M. (2022). Progression of socio-cognitive impairment from healthy aging to Alzheimer's dementia. A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, *140*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104796>

Vinogradova, O. S. (1995). Expression, control and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Progress in Neurobiology*, 45, 523–583. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(94\)00051-I](https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)00051-I)

Yuvaraj, R., & Murugappan, N. (2016). Hemispheric asymmetry non-linear analysis of EEG during emotional responses from idiopathic Parkinson's disease patients. *Cognitive Neurodynamics*, 10, 225–234.

SITOGRAFIA

World Health Organisation. (2022, febbraio). *6D83 Frontotemporal dementia*. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/831337417>