

Università degli Studi di Padova

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze

Corso di Laurea in Tecniche di Neurofisiopatologia

Presidente: Prof. Paolo Gallo

CORRELATI ELETTROENCEFALOGRAFICI NELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY

Relatore: Antonino Vallesi

Correlatori: Antonino Visalli, Prof.ssa Annachiara Cagnin

Laureanda: Federica Gatto

Matricola: 1228306

INDICE ANALITICO:

RIASSUNTO	5
CAPITOLO 1: INTRODUZIONE	7
1.1 DEMENZA A CORPI DI LEWY	7
EPIDEMIOLOGIA.....	7
FISIOPATOLOGIA	8
SINTOMI.....	10
ALLUCINAZIONI VISIVE.....	11
DIAGNOSI.....	12
TRATTAMENTO	15
PROGNOSI	16
1.2 ELETTROENCEFALOGRAMMA	16
SISTEMA INTERNAZIONALE 10-20	16
ORIGINE DEL SEGNALE EEG	18
ACQUISIZIONE DEL SEGNALE EEG	20
ANALISI DEL SEGNALE EEG.....	21
CARATTERISTICHE EEG	22
RITMI CEREBRALI.....	23
PROVE DI ATTIVAZIONE	24
1.3 CORRELATI EEG NELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY.....	26
EEG TIPICO NELL'ANZIANO	26
PATTERN EEG NELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY	27
CAPITOLO 2: RAZIONALE DELLO STUDIO	31
CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI	33
3.1 PARTECIPANTI.....	33
3.2 ACQUISIZIONE DATI EEG	35
3.3 EEG PRE-PROCESSING	36

3.4 ANALISI STATISTICHE.....	37
CAPITOLO 4: RISULTATI	39
CAPITOLO 5: DISCUSSIONE	45
5.1 RISULTATI PRINCIPALI	45
5.2 ALLUCINAZIONI VISIVE.....	45
5.3 RALLENTAMENTO.....	47
5.4 LIMITI DELLO STUDIO.....	48
CAPITOLO 6: CONCLUSIONI	51
BIBLIOGRAFIA	53
ICONOGRAFIA	57

RIASSUNTO

Introduzione: I pazienti con demenza a corpi di Lewy molto spesso, tra i vari sintomi, possono presentare allucinazioni di tipo visivo. Lo scopo di questo studio era valutare se è possibile notare una differenza, da un punto di vista degli indici EEG, tra soggetti che manifestano allucinazioni visive e quelli senza.

Materiali e metodi: Per ogni soggetto con e senza allucinazioni visive è stato effettuato un EEG a riposo, analizzato tenendo conto della loro età al momento dell'esame e del loro punteggio Mini Mental State Examination (MMSE).

Risultati: La frequenza del picco alfa individuale (IAPF) media dei pazienti affetti da allucinazioni visive era inferiore (media = 7.58 Hz, SD = 1.95) rispetto alla IAPF media dei pazienti senza allucinazioni (media = 9.17 Hz, SD = 1.27). Questa differenza persiste anche dopo aver controllato per il punteggio MMSE e l'età, nonostante il punteggio MMSE risulti anch'esso associato all'IAPF (i pazienti con un punteggio MMSE più basso tendono ad avere una minore IAPF).

Conclusioni: Si può dimostrare che, in ambito clinico, tramite l'analisi della frequenza del picco alfa, è possibile osservare degli indici specifici di presenza di allucinazioni visive in pazienti affetti da demenza a corpi di Lewy. Questo dato, se maggiormente approfondito in un futuro, potrebbe diventare un vero e proprio indice diagnostico.

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

1.1 DEMENZA A CORPI DI LEWY

Le demenze con corpi di Lewy sono delle malattie neurodegenerative che includono le diagnosi cliniche della demenza a corpi di Lewy e della demenza del morbo di Parkinson. Entrambe le forme sono causate da aggregazioni proteiche, chiamate corpi di Lewy, ma è la loro localizzazione che le differenzia clinicamente (1): se presenti nel citoplasma dei neuroni corticali si tratta della demenza a corpi di Lewy; invece, se presenti nella substantia nigra si parla di demenza del morbo di Parkinson.

La demenza a corpi di Lewy (LBD), inoltre, rappresenta la seconda forma di demenza più comune dopo la malattia di Alzheimer (2).

EPIDEMIOLOGIA

Si stima che la demenza a corpi di Lewy sia presente nello 0%-5% della popolazione generale e costituisca lo 0%-30.5% dei casi di demenza (2).

Il più delle volte la demenza diventa clinicamente evidente attorno ai 75-80 anni, rendendo così l'età il maggior fattore di rischio per lo sviluppo della malattia. Inoltre, si è riscontrato che gli uomini hanno una maggior predisposizione rispetto alle donne; infatti, recenti studi hanno affermato che negli ultimi anni circa il 70% delle diagnosi di demenza a corpi di Lewy si sono verificate proprio nel sesso maschile.

Tuttavia, è noto che questa malattia è ampiamente sottodiagnosticata in quanto vi è discrepanza tra il numero di casi diagnosticati clinicamente e quelli diagnosticati in seguito all'autopsia. Un ulteriore fattore di complicazione è rappresentato dal fatto che esiste una notevole sovrapposizione dei sintomi tra la demenza a corpi di Lewy e altre forme di demenza, tra cui il morbo di Alzheimer e le demenze vascolari.

Altri fattori di rischio per lo sviluppo della patologia, oltre all'età e al sesso maschile, sono alcune mutazioni genetiche accertate e probabilmente molte altre non ancora scoperte (1). Tra queste le più comuni si verificano nei geni della chinasi 2 del recettore ricco di leucina, della sinucleina alfa e della glucocerebrosidasi A.

FISIOPATOLOGIA

Negli ultimi decenni si è scoperto che l' α -sinucleina, in modo particolare la mutazione del suo gene e la sua identificazione nella componente filamentosa dei corpi di Lewy, gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della demenza a corpi di Lewy.

L' α -sinucleina è una proteina localizzata nei terminali presinaptici, specialmente vicino alle vescicole sinaptiche. Al momento non sono ancora del tutto chiari i ruoli fisiologici della proteina, ma sono state suggerite diverse funzioni tra cui memoria, apprendimento e plasticità delle sinapsi, e il coinvolgimento nei processi di trasporto nelle vescicole, poiché la proteina è localizzata nelle membrane e inibisce la fosfolipasi D2, un regolatore del citoscheletro e dell'endocitosi (3).

Per capire al meglio la patogenesi della malattia, è fondamentale conoscere le differenze tra α -sinucleina normale e la forma anomala nei corpi di Lewy.

Le analisi biochimiche dell' α -sinucleina hanno dimostrato che l' α -sinucleina normale è per lo più recuperata nelle frazioni solubili di Tris e Triton-X, mentre la forma anormale è rilevata nella frazione insolubile di sarkosil. In seguito, l'analisi spettrometrica di massa dell' α -sinucleina ha rivelato che l'amminoacido serina 129 (Ser129) è fosforilata in modo anomalo nella forma sarkosil-insolubile. La fosforilazione è uno dei meccanismi di regolazione più importanti per le proteine e consiste nell'aggiunta di un gruppo fosfato ad una proteina o ad un'altra molecola, che nel nostro caso, quindi, è Ser129. Sono state riportate, inoltre, anche altre modificazioni post-traduzionali come la nitratura, reazione chimica con cui si aggiunge in un composto organico uno o più gruppi nitro -NO₂, anche se il suo significato biologico è sconosciuto, o l'ubiquitinazione, processo biochimico nel corso del quale le proteine da degradare vengono marcate con l'ubiquitina.

Un'altra caratteristica molto importante dell' α -sinucleina anormale nei corpi di Lewy è la sua conformazione, infatti, dal punto di vista ultrastrutturale, è stato dimostrato che la proteina è costituita da forme filamentose o fibrose con una larghezza di 10 nm, che sono completamente diversi dalla normale forma non strutturata.

Attualmente, però, non si è ancora certi se la causa primaria dell'accumulo di proteine anormali intracellulari sia la fosforilazione o il cambiamento conformazionale (3).

Queste strutture intracellulari anormali composte da fibrille amiloidi di α -sinucleina e proteine cellulari e organelli associati, quindi, costituiscono i corpi di Lewy (raffigurati nella *Figura 1* e nella *Figura 2*) la cui distribuzione e diffusione sono fortemente correlate con la manifestazione e la progressione della malattia.

Un'altra caratteristica importante nella demenza a corpi di Lewy è la disfunzione colinergica, la quale fornisce un contributo significativo al deterioramento cognitivo ed altri sintomi. Con sistema

colinergico si intende una parte del sistema nervoso la cui funzione è mediata dall'acetilcolina, ovvero uno dei neurotrasmettitori più importanti per la trasmissione nervosa.

Queste anomalie del sistema colinergico possono coinvolgere diverse strutture cerebrali, come per esempio, i neuroni nel nucleo basale di Meynert, di cui la maggior parte sono colinergici. I deficit si possono, inoltre, evidenziare anche nei subnuclei amigdaoidi dei gruppi basolaterali e corticomediale, a causa del probabile coinvolgimento combinato del nucleo basale di Meynert e dei nuclei colinergici del tronco cerebrale. In generale, possono essere coinvolti pure cambiamenti nello striato che hanno un impatto non solo sul movimento volontario, ma anche sulla funzione cognitiva oppure, dopo una significativa neurodegenerazione corticale e sottocorticale, possono esserci deficit colinergici presinaptici talamici (3).

Quindi, si può affermare che i maggiori meccanismi fisiologici responsabili dell'insorgenza della malattia sono le anomalie dell' α -sinucleina, la quale è presente negli elementi presinaptici e che riduce l'efficienza della comunicazione sinaptica. Tuttavia, resta ancora da chiarire in che modo questi cambiamenti presinaptici influiscono sulla funzione colinergica nelle malattie da corpi di Lewy.

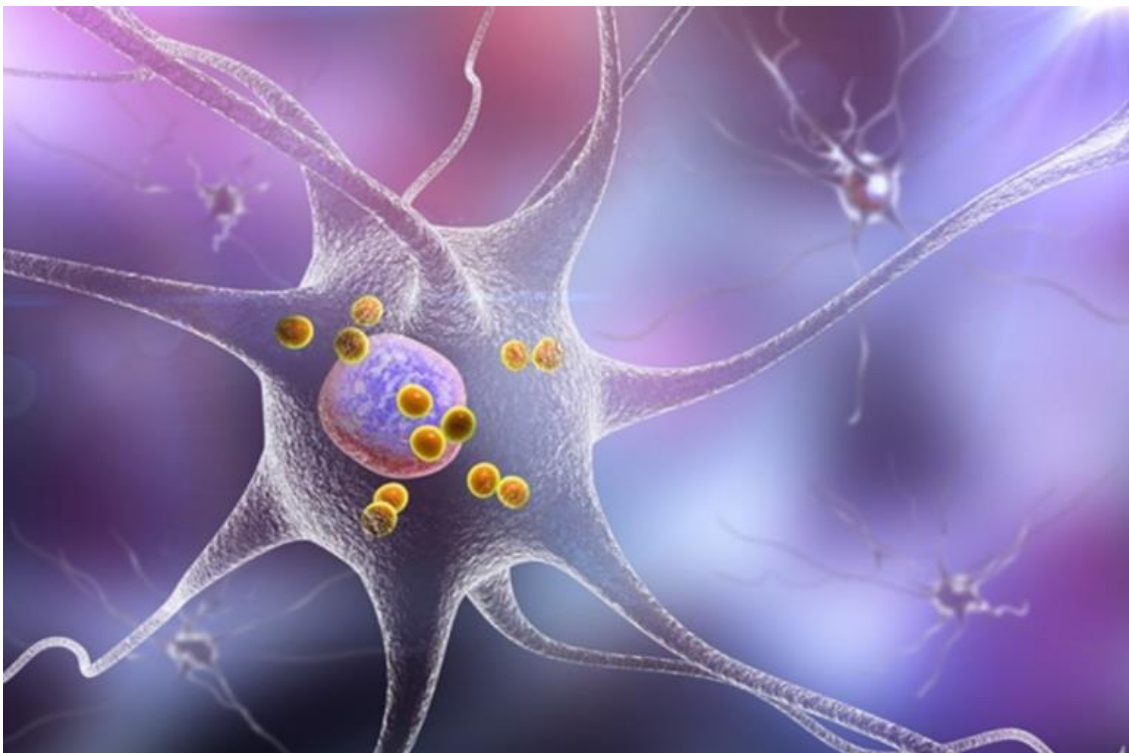


Figura 1: Raffigurazione di Corpi di Lewy contenuti all'interno di una cellula nervosa

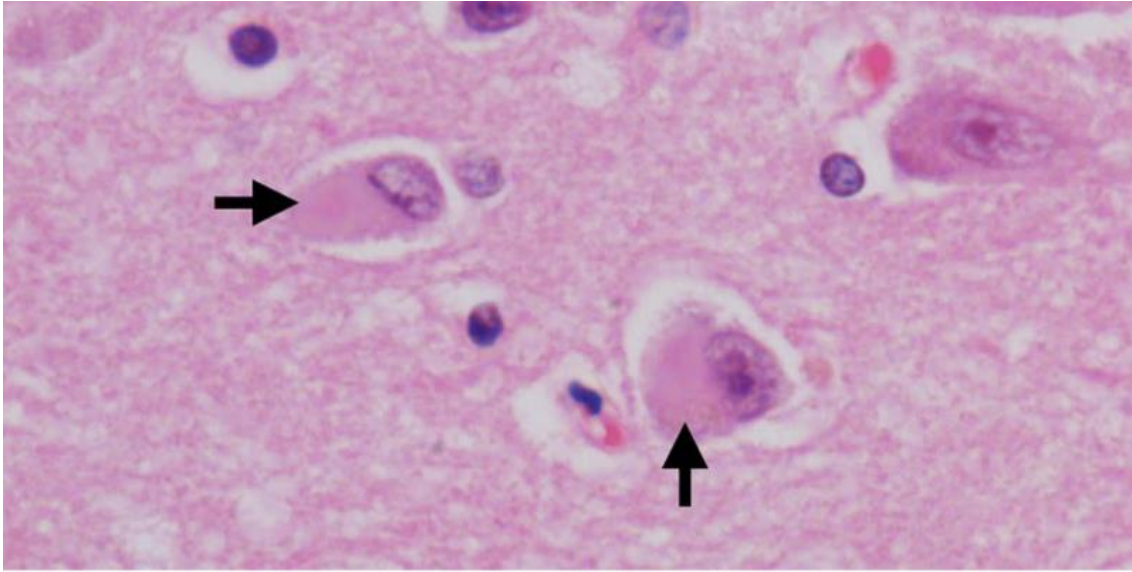


Figura 2: Corpi di Lewy in un campione di tessuto cerebrale

SINTOMI

I sintomi principali associati alla demenza a corpi di Lewy sono le fluttuazioni delle capacità cognitive e dello stato di vigilanza, allucinazioni ricorrenti, parkinsonismo e il disturbo del comportamento in sonno REM.

Le fluttuazioni cognitive sono cambiamenti improvvisi della cognizione e dell'attenzione che si alternano, anche di giorno in giorno, a periodi in cui il paziente appare vigile e orientato.

Tipicamente questo progressivo declino cognitivo inizia precocemente all'età di circa 55 anni (4). Queste manifestazioni nei pazienti con LBD sono di natura spontanea, periodica e transitoria, che sembrano riflettere un'interruzione nel flusso continuo di consapevolezza o attenzione che influisce sulle capacità funzionali. Proprio per questo motivo, le fluttuazioni non sono solo importanti da un punto di vista diagnostico, ma hanno anche un impatto sul paziente stesso a causa della possibile perdita di autonomia e, quindi, aumento del carico di assistenza per i caregiver.

Al momento, però, non esistono specifici criteri per l'identificazione e la valutazione delle fluttuazioni cognitive.

Studi recenti hanno suggerito che queste sono associate a cambiamenti nelle reti neurali che coinvolgono i sistemi colinergici e dopaminergici all'interno del talamo (3).

I sintomi motori extrapiramidali sono spesso simmetrici e possono comprendere bradicinesia, rigidità, tremore a riposo e instabilità posturale. Si pensa che questi siano causati dalle deposizioni dei corpi di Lewy nei focolai neuronali ricchi di dopamina (1).

Un altro sintomo precoce che si manifesta spesso è il disturbo del comportamentale in sonno REM (RBD), ovvero una parasonnia del sonno REM caratterizzata dalla mancata inibizione del tono muscolare durante questa fase del sonno ed è causata dall'accumulo di corpi di Lewy nell'ipotalamo e nel sistema reticolare (1).

La frequenza di RBD nei pazienti con demenza a corpi di Lewy si aggira attorno ad un 60% ed è un sintomo che solitamente compare prima dei sintomi motori del parkinsonismo (3).

Oltre a quelli appena elencati, in questa malattia possono presentarsi altri sintomi che possono essere cognitivi o di altra natura. Tra questi possiamo trovare deficit di attenzione, funzioni esecutive o percezione visiva, le quali risultano maggiormente alterate rispetto alla memoria episodica e alle funzioni del linguaggio, che, invece, rimangono relativamente preservate rispetto ad altre forme di demenza, quali il morbo di Alzheimer (3).

Per di più, possono essere presenti anche i disturbi autonomici, come la stitichezza che può precedere anche l'esordio del parkinsonismo, oltre che poliuria notturna, disturbi sessuali, ipotensione e ipotensione ortostatica, ipotensione postprandiale, oscillazione della pressione sanguigna, sudorazione profusa o edema pretibiale. Considerando che la patologia sembra iniziare nei nervi autonomi periferici, compresi i nuclei motori dorsali dei nervi vagali e si arrampica nel tronco encefalico, coinvolgendo infine la corteccia cerebrale, le disfunzioni autonome sembrano essere il primo possibile sintomo nella demenza (3).

Infine, un sintomo frequente fin dai primi stadi della malattia sono le allucinazioni visive, ma vista la loro importanza e considerando che sono l'oggetto di studio nel presente elaborato, è opportuno dedicargli un intero paragrafo a seguire.

ALLUCINAZIONI VISIVE

Nella demenza a corpi di Lewy, le allucinazioni, in genere visive, più raramente somatiche, tattili, uditive o olfattive, sono manifestazioni molto comuni, la cui presenza precoce è molto importante ai fini diagnostici.

Degli studi hanno rilevato che la presenza di allucinazioni visive varia dal 69.6% al 85.7% nei pazienti con questa malattia e che spesso sono associate a un'ipoperfusione delle regioni occipitali (2).

I meccanismi alla base di questi sintomi non sono ancora del tutto noti, però si ritiene che le allucinazioni visive siano dovute alla deposizione di corpi di Lewy nella corteccia occipitale e nel nervo ottico e siano anche dovute alla perdita di neurotrasmissione dopaminergica nell'occhio stesso

(1). Inoltre, un'ulteriore fattore responsabile sembra essere l'anomala regolazione del circuito talamocorticale (5).

Le prime allucinazioni visive possono consistere in semplici distorsioni delle immagini che sono spesso caratterizzate dalla percezione di tratti antropomorfi degli elementi visivi. Con la progressione della malattia e la comparsa del declino cognitivo, si aggiungono delle allucinazioni più complesse contraddistinte dall'interazione delle immagini allucinatorie che si muovono attraverso il campo visivo con proprietà cinetiche. Queste possono apparire in modo casuale e durare un breve periodo di tempo oppure si presentano come uno stato costante allucinatorio che persiste per diversi giorni (6). Questi sintomi, oltre che in veglia, possono manifestarsi durante il sonno e determinano stati confusionali, stati dissociati o insonnia. La loro presenza, quindi, causa agitazione e disturbi comportamentali ai pazienti affetti. Però, non è ancora chiaro se questi stati confusionali notturni con allucinazioni visive siano associati o meno a RBD (7).

Per valutare la presenza di allucinazioni visive generalmente ci si rivolge ai caregiver, tramite un colloquio con questionari strutturati, oltre che al paziente stesso. Tuttavia, quando si chiede direttamente al paziente con demenza si ha una bassa sensibilità ed è difficile valutare la gravità a causa della mancata consapevolezza che le allucinazioni non sono reali o della perdita di memoria per l'esperienza delle allucinazioni. Per superare tali problemi, è stato sviluppato il test della pareidolia come strumento per valutare direttamente le allucinazioni visive come una performance su test neuropsicologici. Con il termine pareidolia si intende la tendenza a vedere forme ed oggetti riconoscibili nelle strutture amorphe che ci circondano. È importante nella demenza a corpi di Lewy in quanto diversi pazienti possono presentarla. Infatti, è stato dimostrato che il numero di risposte pareidoliche è correlato alla gravità delle allucinazioni visive (3).

In conclusione, si può affermare che l'esecuzione di un'accurata anamnesi da parte dell'equipe medica rappresenta un punto fondamentale per la diagnosi nei pazienti che ne soffrono.

DIAGNOSI

La diagnosi per la demenza a corpi di Lewy è piuttosto complicata da raggiungere, in quanto richiede la presenza di demenza e due o più caratteristiche cliniche fondamentali di sintomi motori parkinsoniani, allucinazioni visive, RBD e fluttuazioni dello stato mentale. Proprio a causa della sua sovrapposizione clinica con altre forme di demenza, è spesso sotto-diagnosticata.

In primo luogo, bisogna valutare le condizioni del paziente tramite un'attenta anamnesi. In un secondo momento, è opportuno approfondire con ulteriori test ed esami.

I medici dovrebbero valutare l'esordio dei sintomi, le debolezze cognitive come errori visuo-percettivi, problemi di memoria a breve termine, il modello di progressione e le limitazioni funzionali, così da confermare il forte impatto che i cambiamenti cognitivi hanno sulle funzioni del paziente. Tra gli altri sintomi, è opportuno indagare l'instabilità posturale, le cadute ripetute, l'eccessiva sonnolenza diurna, episodi transitori di mancanza di risposta e le disfunzioni autonome (8).

Un esame che spesso viene utilizzato è l'EEG, caratterizzato per lo più da una prominente attività posteriore a onde lente con periodiche fluttuazioni nell'intervallo pre-alfa/theta (8). Tutti gli altri pattern tipici saranno esposti più approfonditamente nella sezione 1.3.

Al momento non esiste un modo per visualizzare direttamente i corpi di Lewy, ma le modalità di imaging attualmente disponibili possono fornire prove indirette della presenza di patologia da α -sinucleina. Lo studio più comunemente utilizzato è la risonanza magnetica cerebrale, la quale rileva una lieve diminuzione del volume cerebrale nei lobi temporali, occipitali e parietali, oltre a un lieve ingrossamento degli stessi, insieme a un lieve allargamento dei ventricoli laterali (1).

Alla SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) sono stati dimostrati una riduzione della perfusione nel lobo occipitale e un relativo aumento della perfusione nella sostanza grigia profonda, in particolare nello striato e nel talamo (9). Inoltre, la scintigrafia miocardica con metaiodobenzilguanidina (MIBG), che quantifica l'innervazione simpatica postgangliare, laddove disponibile, risulta più ridotta nella malattia a corpi di Lewy rispetto ad altre forme di demenza come il morbo d'Alzheimer (8).

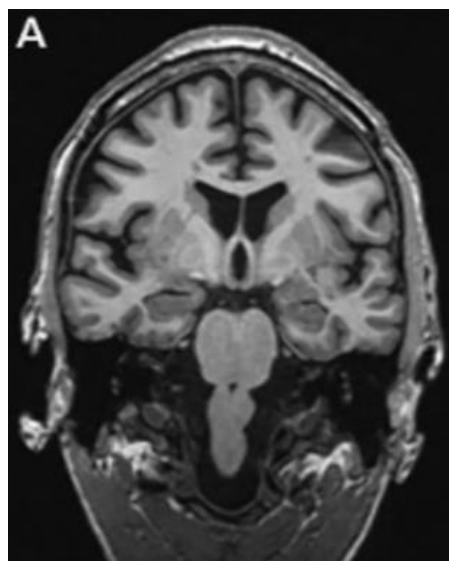


Figura 3: Relativa atrofia dei lobi temporali in paziente LBD nella sezione coronale di risonanza magnetica

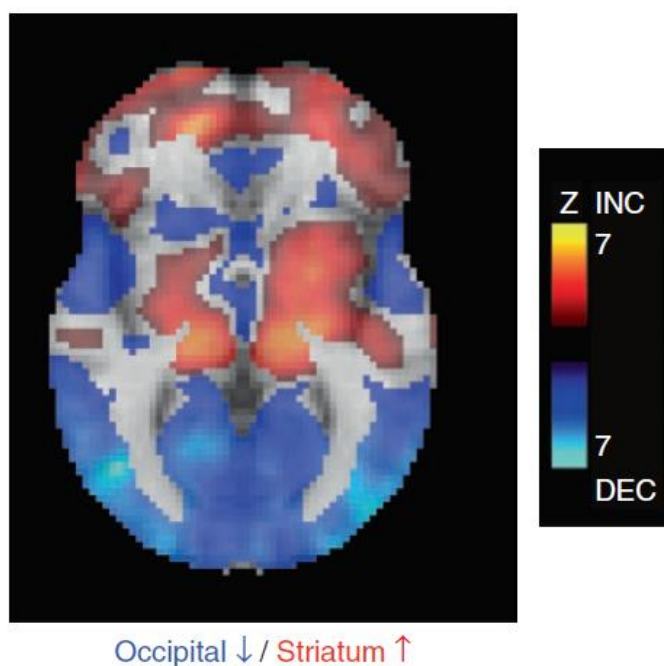
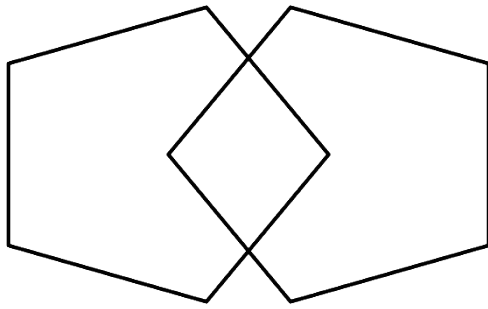


Figura 4: Rappresentazione della riduzione della perfusione nel lobo occipitale e dell'aumento della perfusione nello striato alla SPECT

I biomarcatori del liquido cerebrospinale (CSF) vengono utilizzati spesso in aiuto alla conferma di diagnosi di LBD, in quanto permettono di rilevare una riduzione di α -sinucleina e β -amiloide, in aggiunta ad un aumento di tau nel liquor (1).

Lo screening cognitivo viene generalmente eseguito attraverso test neuropsicologici, come il Mini-Mental State Examination (MMSE), il quale è costituito da domande molto semplici e compiti grafici. A ciascuno di essi viene attribuito un punteggio, la cui somma finale è compresa tra un minimo di 0 e un massimo di 30 punti: generalmente la compromissione delle abilità cognitive è determinata da un punteggio uguale o inferiore a 24 (10). Questo test valuta specifiche funzioni cognitive, quali orientamento nel tempo (5 punti), orientamento nello spazio (5 punti), attenzione e capacità di calcolo (5 punti), capacità di registrare e ripetere alcune parole (6 punti), linguaggio (8 punti) e capacità di ricopiare un determinato disegno (1 punto), come quello raffigurato nella *Figura 5* (11).



Proprio quest'ultima, rappresentata dal Qualitative Scoring Pentagon Test (QSPT), è la prova più sensibile alle abilità visuo-spaziali e consiste nel copiare un poligono complesso simile a una figura di Bender-Gestalt (12).

Figura 5: Pentagoni interconnessi usati nel MMSE

La valutazione del parkinsonismo include l'osservazione del tremore, valutazione della rigidità, test della bradicinesia e valutazione dell'andatura e della stabilità posturale (8).

Attualmente, la diagnosi definitiva è solamente anatomico-patologica mediante l'autopsia post-mortem sulla base di uno studio dettagliato di campioni di tessuto cerebrale, anche se spesso si riscontra una sovrapposizione di patologia ed è, quindi, difficile identificare la tipologia di demenza (1).

Considerando ciò, sarebbe opportuno un miglioramento nell'accuratezza diagnostica con test più specifici, così da riuscire ad effettuare diagnosi precoci e di conseguenza avviare percorsi terapeutici il prima possibile.

TRATTAMENTO

Al momento non sono disponibili trattamenti in grado di attenuare la malattia. Ci si concentra sull'alleviamento dei sintomi, un obiettivo difficile da raggiungere in quanto, pur migliorando uno specifico sintomo, molti farmaci possono peggiorarne un altro. Possono essere necessari più farmaci per agire sui diversi sintomi e il rischio di effetti collaterali è piuttosto elevato.

Per esempio, le allucinazioni visive possono essere molto difficili da trattare a causa della sensibilità ai neurolettici che molti pazienti manifestano. Solitamente le allucinazioni lievi e non pericolose vengono gestite in modo non farmacologico; al contrario, in quelle più complesse vengono somministrati spesso gli antipsicotici. Questi farmaci, a causa delle loro proprietà antagoniste alla dopamina, però, peggiorano i sintomi parkinsoniani che a sua volta, quindi, vengono curati con farmaci agonisti della dopamina (1). Considerando che esistono varie controindicazioni all'utilizzo di farmaci dopaminergici, piuttosto vengono raccomandati degli ausili per la mobilità, come deambulatori, oltre alla fisioterapia per prevenire le cadute (2).

Invece, per il disturbo comportamentale del sonno REM sembra più appropriata l'assunzione di melatonina o, se non sufficiente, anche il clonazepam (8).

È importante sottolineare, dunque, che eseguire una precoce e accurata diagnosi di demenza a corpi di Lewy è fondamentale al fine di evitare effetti farmacologici negativi e, quindi, migliorare, per quanto possibile, la prognosi del paziente.

PROGNOSI

La prognosi in questo caso è relativamente sfavorevole; uno studio epidemiologico ha infatti rilevato una sopravvivenza media di 4,7 anni dopo la diagnosi.

Inoltre, la presenza di allucinazioni visive e disturbi del sonno difficili da trattare determina un carico assistenziale maggiore per chi si occupa di questi pazienti e anche una minore qualità di vita per i pazienti stessi (1).

1.2 ELETTROENCEFALOGRAMMA

L'elettroencefalogramma (EEG) è un esame strumentale indolore e non invasivo che consente di analizzare e registrare l'attività elettrica cerebrale.

Tale tecnica fu inventata alla fine degli anni '20 da Hans Berger, il quale, inserendo due aghi o posizionando due piccoli dischi di metallo sulla cute sgrassata del cuoio capelluto, notò una differenza di potenziale elettrico; il tutto venne, poi, perfezionato da Herbert Jasper, che introdusse il sistema internazionale 10-20 (13).

SISTEMA INTERNAZIONALE 10-20

Per registrare l'attività elettrica dell'encefalo vengono posizionati degli elettrodi sulla superficie del cranio in modo tale da ricoprire ciascun lobo cerebrale. Questi vengono identificati mediante una lettera ed un numero; la lettera indica il lobo cerebrale sopra cui sono posizionati:

- Fp: frontopolare
- F: frontale
- C: centrale
- T: temporale

- P: parietale
- O: occipitale

Le lettere sono seguite da numeri: quelli pari vengono associati agli elettrodi posizionati nell'emiscalpo di destra, mentre, quelli dispari nell'emiscalpo di sinistra.

Il corretto posizionamento degli elettrodi sullo scalpo è descritto dal sistema internazionale 10-20. Questo metodo consente il paragone di misure successive nello stesso soggetto o in soggetti diversi; inoltre, permette una buona copertura di tutta la superficie encefalica, poiché gli elettrodi vengono posizionati sempre in corrispondenza delle medesime aree.

Utilizzando come punto di partenza precise localizzazioni (nasion, inion, punti preauricolari destro e sinistro), si misurano delle linee, le quali disegnano una rete sulla superficie del cranio, ai cui punti di intersezione sono posizionati gli elettrodi. La distanza tra un elettrodo e l'altro è sempre il 10% o il 20% della lunghezza totale della linea, da cui il nome del sistema (14).

Come primo step, si misura la distanza tra nasion e inion, seguendo la linea mediana dell'encefalo. Il punto frontopolare Fp viene localizzato al 10% di questa distanza, sopra il nasion. A partire da questo punto, ad intervalli del 20% della distanza tra nasion e inion, procedendo verso l'inion, si localizzano i punti Fz, Cz, Pz e Oz. Successivamente si misura la distanza tra i due punti preauricolari, passando per Cz individuando così C3 e T3 a sinistra e C4 e T4 a destra. La terza misura è quella della circonferenza cranica, passante per i punti Fp, Oz, T3 e T4. Si localizza poi il punto Fp1 a una distanza del 5% del totale, a sinistra di Fp; quindi, in successione F7, T3, T5, O1, O2, T6, T4, F8 e Fp2, distanziati tra loro di un ulteriore 10% ogni volta. Infine, si possono trovare F3, all'incrocio delle linee congiungenti Fp1-C3 e Fz-F7; F4 all'incrocio delle linee congiungenti Fp2-C4 e Fz-F8; P3, all'incrocio delle linee congiungenti C3-O1 e Pz-T5; P4 all'incrocio delle linee congiungenti C4-O2 e Pz-T6.

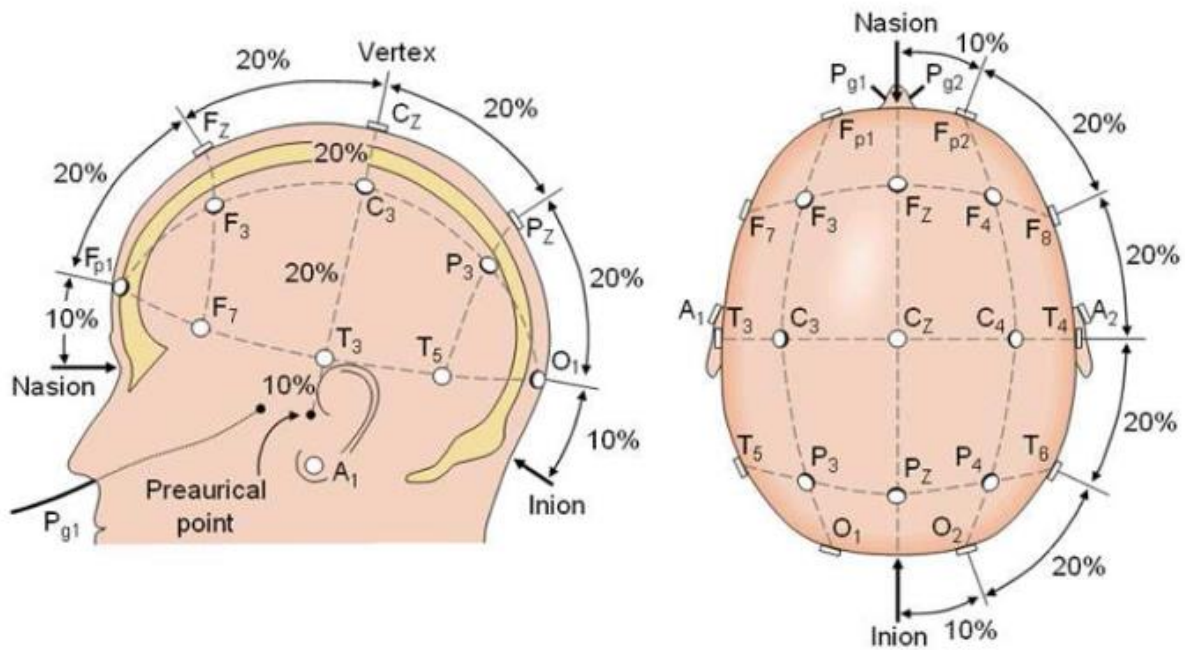


Figura 6: Rappresentazione della disposizione degli elettrodi secondo il sistema internazionale 10-20

ORIGINE DEL SEGNALE EEG

L'EEG è la rappresentazione grafica della differenza di potenziale tra un elettrodo attivo, posizionato al di sopra del punto in cui si svolge l'attività neuronale, e un elettrodo di riferimento, situato a una certa distanza dal primo. Pertanto, l'EEG di superficie riflette la corrente che scorre nella corteccia cerebrale durante l'attivazione sinaptica dei dendriti di molti neuroni piramidali, che si trovano appena sotto la superficie del cranio (15). La depolarizzazione dei dendriti delle cellule piramidali induce un passaggio di cariche nel mezzo extracellulare dalla porzione apicale verso quella basale dell'albero dendritico, o viceversa, originando un dipolo.

Affinché il dipolo possa essere rilevato da un elettrodo, occorre che molti neuroni si attivino in maniera sincrona o quasi. Il tempo di ritorno all'equilibrio dopo la depolarizzazione è di circa 10-40 ms, questo è il motivo per cui i potenziali possono sommarsi in modo più efficiente tra loro rispetto ai potenziali generati dalle depolarizzazioni assonali, più intense ma che si esauriscono in un tempo dell'ordine di 1 ms (15).

Il potenziale registrato può essere descritto secondo la seguente formula:

$$V = \frac{qd \cos \alpha}{\epsilon_0 r^2}$$

dove

q : carica del dipolo;

d : distanza tra la positività e la negatività del dipolo;

α : angolo compreso tra l'asse del dipolo e la retta che congiunge l'elettrodo con il centro del dipolo;

ϵ_0 : costante dielettrica nel vuoto;

r : distanza tra il centro del dipolo e l'elettrodo.

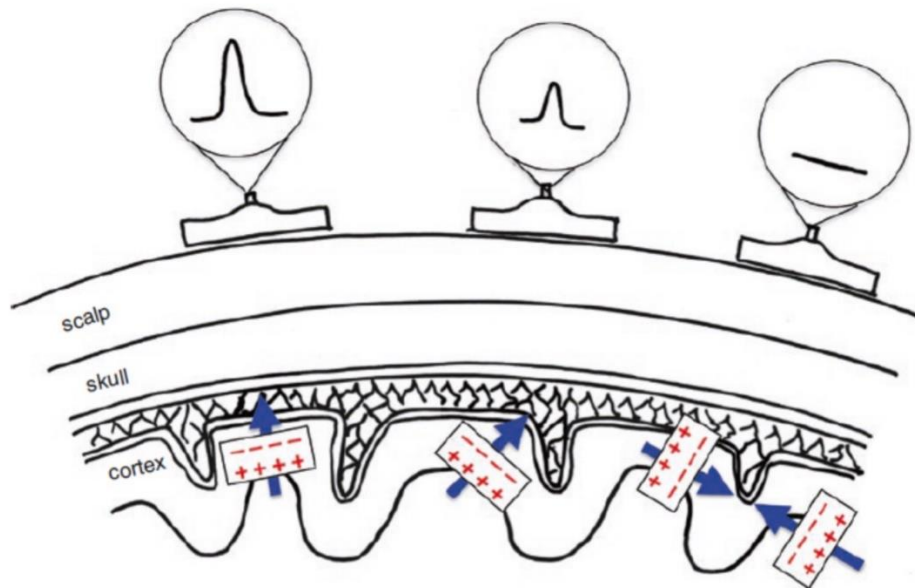


Figura 7: Esempi di potenziali registrati a livello dello scalpo secondo la diversa disposizione dei dipoli, rispettivamente radiale, trasversale e tangenziali

Dalla formula si può dedurre, quindi, che il potenziale è direttamente proporzionale alla carica q e al coseno dell'angolo α . Ciò significa che l'EEG è in grado di registrare correttamente le ampiezze dei dipoli radiali, il cui angolo α è 0° , mentre non legge i dipoli tangenziali il cui angolo è 90° ; in quelli trasversali, invece, si verifica una situazione intermedia.

Inoltre il potenziale è inversamente proporzionale al quadrato della distanza tra il dipolo e l'elettrodo, motivo per cui, a parità di carica, il segnale registrato risulta più piccolo se la sorgente che lo genera è più distante. Tra gli altri fattori che attenuano ulteriormente il potenziale abbiamo la cute, le ossa craniche, le meningi, il liquor e altri tessuti cerebrali che si frappongono tra i dipoli e gli elettrodi posti sullo scalpo.

ACQUISIZIONE DEL SEGNALE EEG

I segnali grezzi, però, sono caratterizzati da una bassa ampiezza e, di conseguenza, hanno bisogno di essere amplificati prima di convertirli in segnale digitale. Questa funzione viene svolta da degli amplificatori differenziali che hanno il compito di misurare una piccola differenza di potenziale elettrico tra due punti e di amplificarla diverse volte. Quindi, il potenziale che si registra, in realtà è una differenza di potenziale tra due elettrodi, uno registrante e l'altro di riferimento, i quali vengono collegati in una testina, in cui avviene una prima amplificazione. Bisogna tener presente che, in realtà, l'amplificazione del segnale non è perfetta in quanto il segnale in uscita si caratterizza anche di una piccola componente di rumore ineliminabile, ma l'importante è che questa sia bilanciata nelle due entrate.

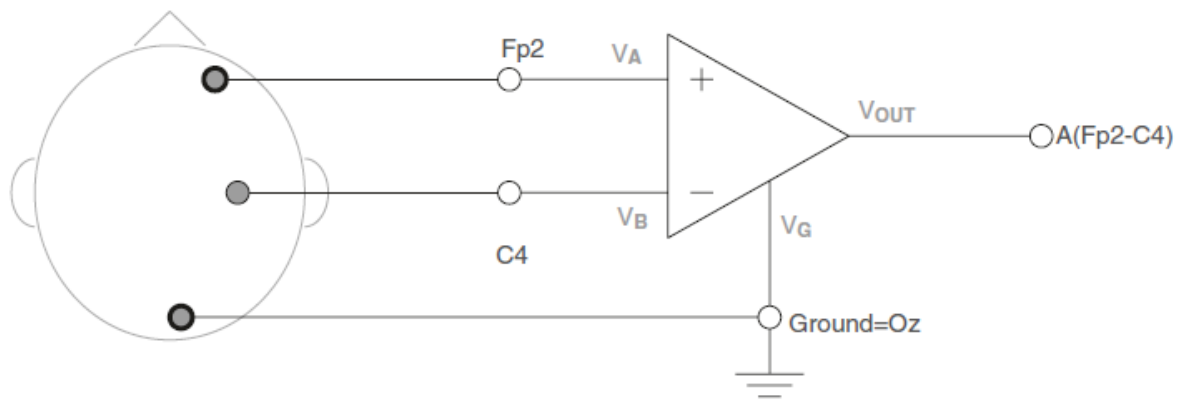


Figura 8: Rappresentazione di un esempio di amplificatore differenziale

Successivamente, il segnale passa all'elettroencefalografo, ad oggi solamente in forma digitale, dove avviene la conversione analogico-digitale che permette la traduzione di onde in sequenze numeriche in modo che possano essere memorizzate e trattate matematicamente. Questo è reso possibile grazie al campionamento, ovvero un procedimento che consiste nel misurare il segnale un determinato numero di volte al secondo e poi memorizzare i valori misurati invece dell'intero segnale analogico (16). Il campionamento è determinato dal teorema di Shannon che afferma che la frequenza di campionamento deve essere almeno il doppio della frequenza massima presente nel segnale d'ingresso e può essere descritto con la seguente formula:

$$F_c > 2F_{max}$$

In seguito a questi processi di amplificazione, conversione ed elaborazione, il segnale può essere rappresentato nel monitor del computer e/o immagazzinato digitalmente.

ANALISI DEL SEGNALE EEG

Durante il processo di analisi del segnale EEG, si ottengono valori che possono evidenziare una specifica caratteristica del segnale stesso, ma affinché questi valori ottenuti possano essere facilmente leggibili e interpretabili, abbiamo bisogno di accurate tecniche di visualizzazione e analisi. Tra le diverse modalità di analisi del segnale EEG esiste l'analisi del segnale nel dominio della frequenza, ovvero un'analisi statistica di dati che si basa sulla trasformazione del segnale EEG dal dominio del tempo al dominio della frequenza (17). Considerando che si tratta di un'analisi statistica, il risultato sarà un'informazione media sulla struttura del segnale EEG; quindi, i segnali che hanno una potenza troppo bassa non verranno evidenziati. Questo principio si basa sul fatto che qualsiasi segnale può essere ottenuto come somma di componenti sinusoidali anche con diverse ampiezze e fasi.

Il segnale può essere visualizzato come spettro, ovvero sotto forma di grafico, chiamato densità spettrale di potenza (PSD), il quale mostra ogni componente pura nel dominio della frequenza e la potenza del segnale a quella frequenza. Nell'asse X viene rappresentata la frequenza in Hz o cicli/s, mentre nell'asse Y c'è la densità di potenza di ogni quanto di frequenza, misurato in $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$. L'analisi spettrale consiste solitamente nel tagliare il segnale EEG in epoche di 2 secondi o più e poi trasformare ogni epoca, secondo la tecnica di Fourier, per ottenere il PSD. Infine, viene eseguita una media di tutto lo spettro e il risultato viene visualizzato come grafico (17).

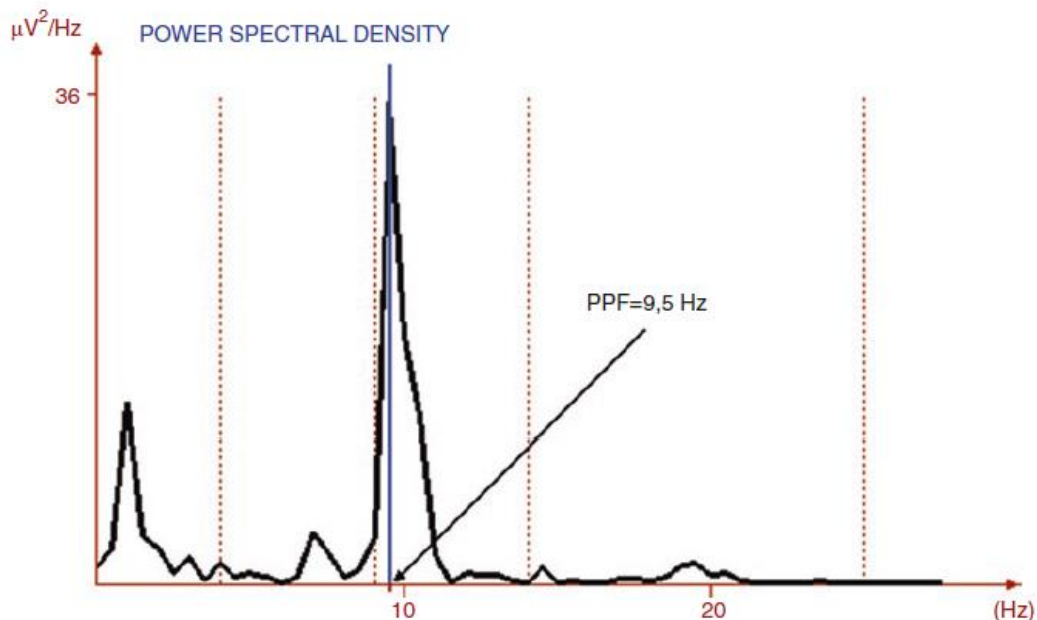


Figura 9: Esempio di calcolo del PPF (Peak Power Frequency) sullo spettro di un segnale EEG

Dopo aver eseguito l'analisi spettrale standard su un segnale EEG, lo spettro viene opportunamente suddiviso in parti normalmente utilizzate per la descrizione del ritmo EEG, ovvero delta, theta, alfa e beta. Questa suddivisione dello spettro permette di calcolare altri dati tra cui:

- La potenza assoluta nelle diverse bande: l'area sottostante lo spettro del segnale nell'intervallo di frequenza che definisce ciascuna banda;
- La potenza relativa nelle diverse bande: il rapporto tra la potenza assoluta in una banda e la potenza totale (ovvero la somma della potenza in tutte le bande);
- La potenza della frequenza di picco: la frequenza in cui lo spettro ha il suo picco
- La frequenza dominante principale: la frequenza dominante dello spettro, definita come media delle frequenze pesate dalla potenza ad ogni frequenza (17).

CARATTERISTICHE EEG

I segnali elettroencefalografici possono essere descritti da alcuni parametri quali frequenza, ampiezza, morfologia, distribuzione, sincronia, periodicità e reattività.

Con frequenza si intende il numero di cicli completi di onde ripetitive o di complessi che avvengono in un secondo e viene espressa in Hz o cicli/secondo. Invece, il periodo è la durata del ciclo completo di ciascuna componente di una sequenza di onde o complessi che si ripete regolarmente.

Il segnale EEG da un punto di vista delle componenti in frequenza può essere distinto in quattro bande di frequenza: delta, theta, alfa e beta.

L'ampiezza rappresenta il voltaggio ed è espressa in μV , può essere misurata da picco a picco o dalla base della iniziale deflessione verso l'alto.

L'attività elettrica cerebrale, in base al voltaggio, può essere suddivisa in: basso voltaggio (25 μV -30 μV), medio voltaggio (30 μV -70 μV), alto voltaggio (sopra i 70 μV).

L'ampiezza del segnale può variare in base al posizionamento degli elettrodi, più sono vicini tra di loro e più l'ampiezza si riduce, e a fattori extracerebrali come impedenza delle meningi, del cranio, dello scalpo.

La morfologia costituisce la variabile che descrive l'aspetto e la configurazione delle onde elettroencefalografiche.

La distribuzione è la modalità con cui l'attività elettrica è rappresentata sulle diverse regioni dello scalpo. Si parla di attività focale quando questa è confinata a una singola area sullo scalpo, di solito a un gruppo di elettrodi strettamente raggruppati, ma occasionalmente a un singolo elettrodo, e di attività multifocale quando c'è un coinvolgimento di più aree. L'attività lateralizzata è localizzata in un singolo emisfero; invece, quella generalizzata coinvolge tutte le aree del cuoio capelluto (18). I segnali possono essere simmetrici, ovvero che si presentano su entrambi gli emisferi, anche in tempi successivi, mantenendo le stesse caratteristiche di frequenza, ampiezza e durata; invece, i segnali asimmetrici si presentano solo in un emisfero o, se bilaterali, hanno caratteristiche differenti sui due lati.

Un tracciato EEG viene definito sincrono o asincrono sulla base della presenza o assenza di contemporaneità nella registrazione dell'attività sulle regioni dello stesso o di entrambi gli emisferi.

La periodicità di un'onda indica la ricorrenza con cui l'attività EEG si ripete ad intervalli costanti nel tempo e può essere continua se occorre senza interruzioni, discontinua se si ripete con interruzioni e/o incostante, oppure isolata se gli elementi compaiono singolarmente.

Infine, con reattività si intende la suscettibilità dell'EEG di modificarsi a seguito di stimolazioni sensoriali o altri fattori fisiologici. Le manovre che causano tali cambiamenti vengono definite prove di attivazione.

RITMI CEREBRALI

Lo spettro di frequenze EEG è raggruppato in bande e storicamente chiamato usando le lettere greche:

- Delta: 0.1-4 Hz
- Theta: 4-8 Hz
- Alfa: 8-13 Hz
- Beta: 13-30 Hz

L'attività delta è presente nei primi anni di vita, nell'adulto viene considerata fisiologica solo nel sonno da moderato a profondo; in tutti gli altri casi indica una disfunzione.

L'attività theta nell'adulto viene considerata normale in condizioni di addormentamento, se presente durante la veglia può indicare una disfunzione.

Il ritmo alfa si presenta soprattutto nelle derivazioni posteriori, è simmetrico e tende a scomparire o ridursi di ampiezza all'apertura degli occhi.

L'attività beta è presente in condizioni normali, ad occhi aperti o chiusi, e indica uno stato allertato, impegnato in attività mentale intensa. Si osserva più facilmente nelle derivazioni centrali o in quelle frontali.

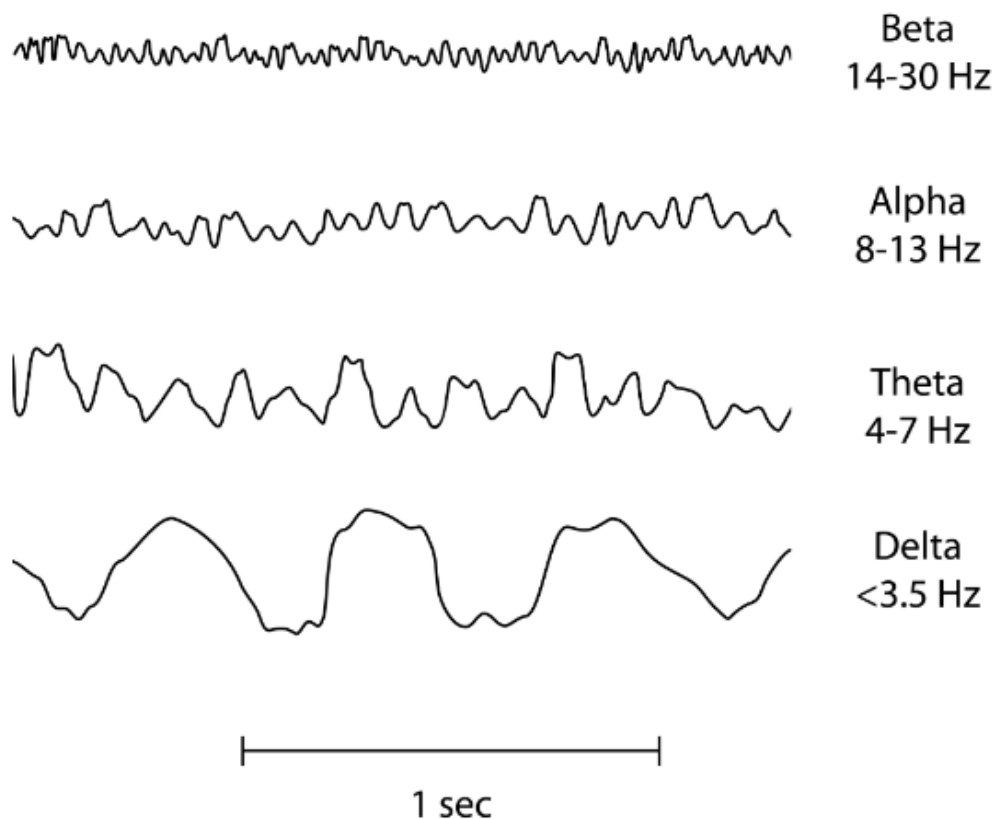


Figura 10: Rappresentazione delle bande di frequenza delle onde EEG

Questi appena descritti sono i principali ritmi che si trovano nella normale pratica clinica con un EEG standard, in realtà negli ultimi anni è nato un forte interesse nello studio delle bande di frequenza più rapide, le quali, però, possono essere registrate solo grazie a specifiche apparecchiature digitali.

Le frequenze al di sopra della banda beta sono tradizionalmente definite banda gamma (30–80 Hz). Successivamente sono state proposte ulteriori suddivisioni per l'attività ultraveloce: banda omega (80–120 Hz), banda rho (120–500 Hz) e banda sigma (500–1000 Hz) (19).

PROVE DI ATTIVAZIONE

In ambulatorio il tipico EEG standard prevede la registrazione per 20 minuti a paziente rilassato. Molto spesso, però, il tracciato a riposo non permette di evidenziare eventuali anomalie dell'attività cerebrale, motivo per cui nella normale pratica clinica vengono effettuate le prove di attivazione.

Queste tecniche facilitano l'insorgenza di alterazioni EEG assenti nel tracciato a riposo e sono molto utili soprattutto in pazienti affetti da epilessia, insufficienza vascolare cerebrale, tumori cerebrali ed emicranie.

Le prove di attivazioni sono la reazione di arresto, l'iperpnea, la stimolazione luminosa intermittente (SLI) e la deprivazione di sonno.

La reazione d'arresto, chiamata anche attivazione di Berger, consiste nella variazione dell'attività elettroencefalografica che si osserva alla chiusura degli occhi. Infatti, quando il soggetto è rilassato ad occhi chiusi, il ritmo prevalente è quello alfa, mentre con l'apertura degli occhi si determina la scomparsa delle onde alfa e la comparsa di onde beta, di minor ampiezza e maggior frequenza.

L'iperpnea è una respirazione protratta per 3-5 minuti di durata, con atti respiratori rapidi e profondi, che induce una riduzione dei livelli di CO₂ nel sangue, da 40 mmHg a 20-30 mmHg, e un aumento del pH di 0.2 unità, determinando una vasocostrizione cerebrale con una conseguente riduzione del flusso sanguigno (minimo 30%) e ipossia (20).

I cambiamenti EEG tipici derivati dall'iperpnea sono più evidenti nei bambini o giovani e consistono in un rallentamento del ritmo dominante posteriore e in un'attività lenta fluttuante, bilaterale e sincrona. Le anomalie più frequenti provocate, o aumentate, da questa prova possono essere rappresentate da rallentamenti focali e/o diffusi e da anomalie epilettiformi (20).

L'iperpnea non viene effettuata in caso di pazienti con malattie respiratorie e/cardiache, in sovrappeso, età superiore ai 70 anni, gravidanza o scarsa collaborazione.

La stimolazione luminosa intermittente (SLI) è una tecnica di attivazione che si basa sull'erogazione da uno stimolatore stroboscopico di flashes luminosi di durata costante con frequenza variabile. Le frequenze che più facilmente inducono pattern patologici sono tra i 12 Hz e 20 Hz, con un massimo attorno ai 15 Hz. La luce viene posta a 20-30 cm dagli occhi del soggetto e può essere eseguita sia ad occhi aperti che chiusi.

La SLI può provocare alcune modificazioni nel tracciato, quali:

1. Trascinamento: è una risposta fisiologica caratterizzata dalla comparsa di un'attività ritmica posteriore con frequenza uguale a quella dello stimolo luminoso;
2. Risposta fotomiogenica: è una risposta non cerebrale caratterizzata dalla comparsa di brevi spikes muscolari ripetuti nelle regioni anteriori;
3. Risposta fotoparossistica: è una risposta patologica contraddistinta da anomalie epilettiformi (20).

La privazione di sonno può considerarsi un esame complementare all'EEG di routine, in cui il paziente deve astenersi dal dormire la notte che precede l'esame e dormire durante la registrazione del tracciato.

Questa prova viene utilizzata in soggetti con sospetta epilessia in quanto ha un effetto attivante, favorendo l'insorgenza di possibili anomalie epilettiformi.

1.3 CORRELATI EEG NELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY

EEG TIPICO NELL'ANZIANO

Nel corso degli anni, è normale un progressivo rallentamento del ritmo alfa di circa 0.08 Hz/anno dopo i 60 anni. In stato di veglia, l'ampiezza del ritmo alfa di fondo è più bassa negli adulti e negli anziani rispetto agli adolescenti, in particolare nella regione occipitale, e a volte si osserva un'instabilità dell'alfa dovuta a una scarsa tendenza alla sincronizzazione (21). Quando il ritmo alfa è ben sincronizzato, come ad esempio durante la veglia con gli occhi chiusi, l'EEG registrato negli anziani può mostrare una tendenza alla diffusione anteriore dell'attività di fondo.

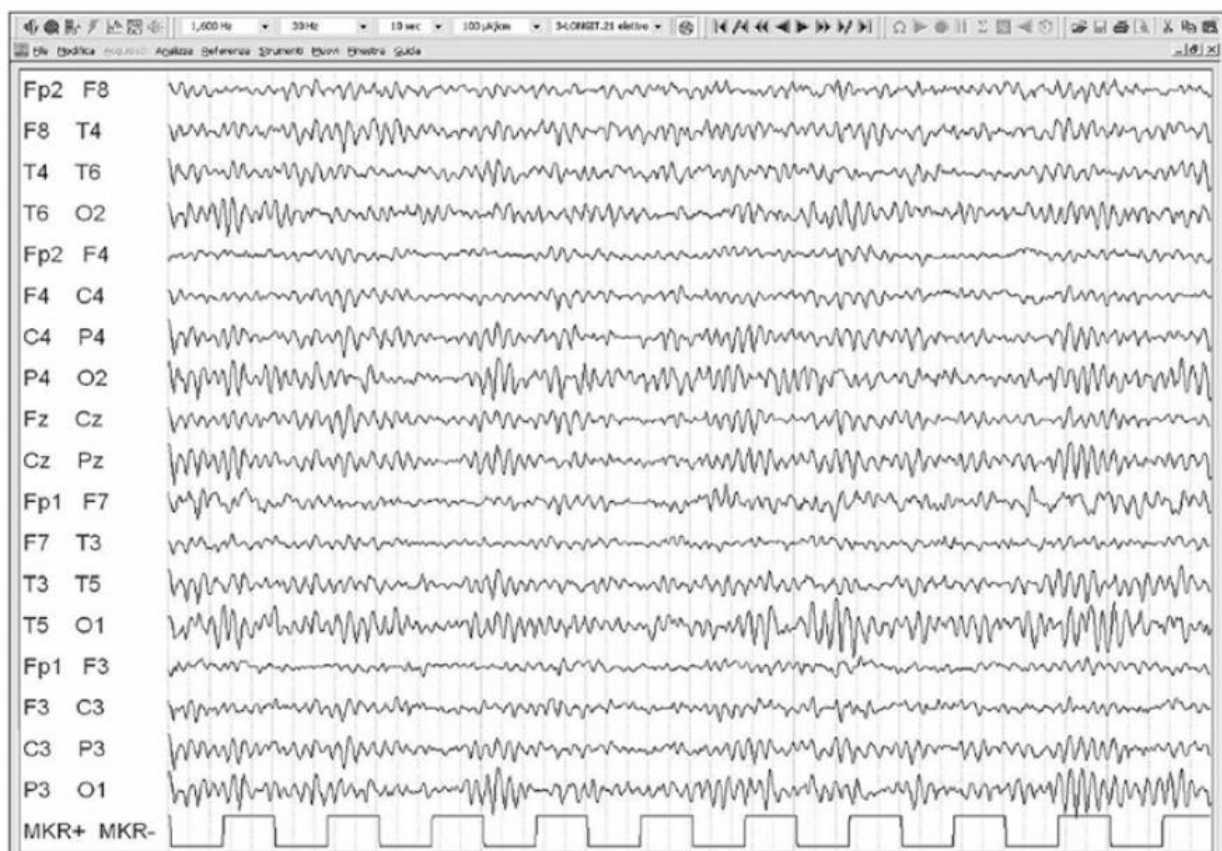


Figura 11: EEG normale registrato in un soggetto di 75 anni, in cui si osserva un'anteriorizzazione del ritmo alfa 9–10 Hz

Con l'aumentare dell'età, l'attività beta è meno rappresentata e ha un'ampiezza minore, in particolare nelle regioni precentrali, soprattutto per le frequenze di 25-30 Hz.

Inoltre, sempre dopo i 60 anni, le attività focali lente (theta e/o delta) sono più rappresentate e prevalenti nella regione temporale anteriore, per cui una loro quantità molto ridotta può essere considerata normale (21).

PATTERN EEG NELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY

L'EEG viene utilizzato da diversi anni nella ricerca sulla demenza in quanto si tratta di un esame non invasivo, poco costoso, altamente disponibile e sensibile ai cambiamenti dello stato funzionale del cervello; dunque, permette di differenziare i soggetti con vari tipi e gravità di deterioramento cognitivo da individui sani.

In generale, nelle sindromi di demenza i cambiamenti EEG includono un progressivo rallentamento del ritmo alfa dominante posteriore, un progressivo aumento dell'attività theta-delta e una riduzione dell'attività beta (21).

Nelle fasi iniziali della demenza a corpi di Lewy si riscontra prevalentemente un rallentamento dell'attività di fondo posteriore, la quale si caratterizza da una frequenza pre-alfa probabilmente legata a delle disfunzioni tra le connessioni talamo-corticali (22).

Il maggior rallentamento, però, si verifica nelle derivazioni anteriori, nelle quali si ha una prevalenza di ritmo theta/delta.

L'anomalia più importante è considerata l'attività delta frontale ritmica intermittente (FIRDA), ovvero un pattern contraddistinto da onde lente ritmiche maggiormente rappresentate nelle regioni anteriori bilateralmente. Questa attività è stata attribuita alla disfunzione della sostanza grigia corticale e sottocorticale, probabilmente causata da uno squilibrio tra i circuiti eccitatori e inibitori (23).

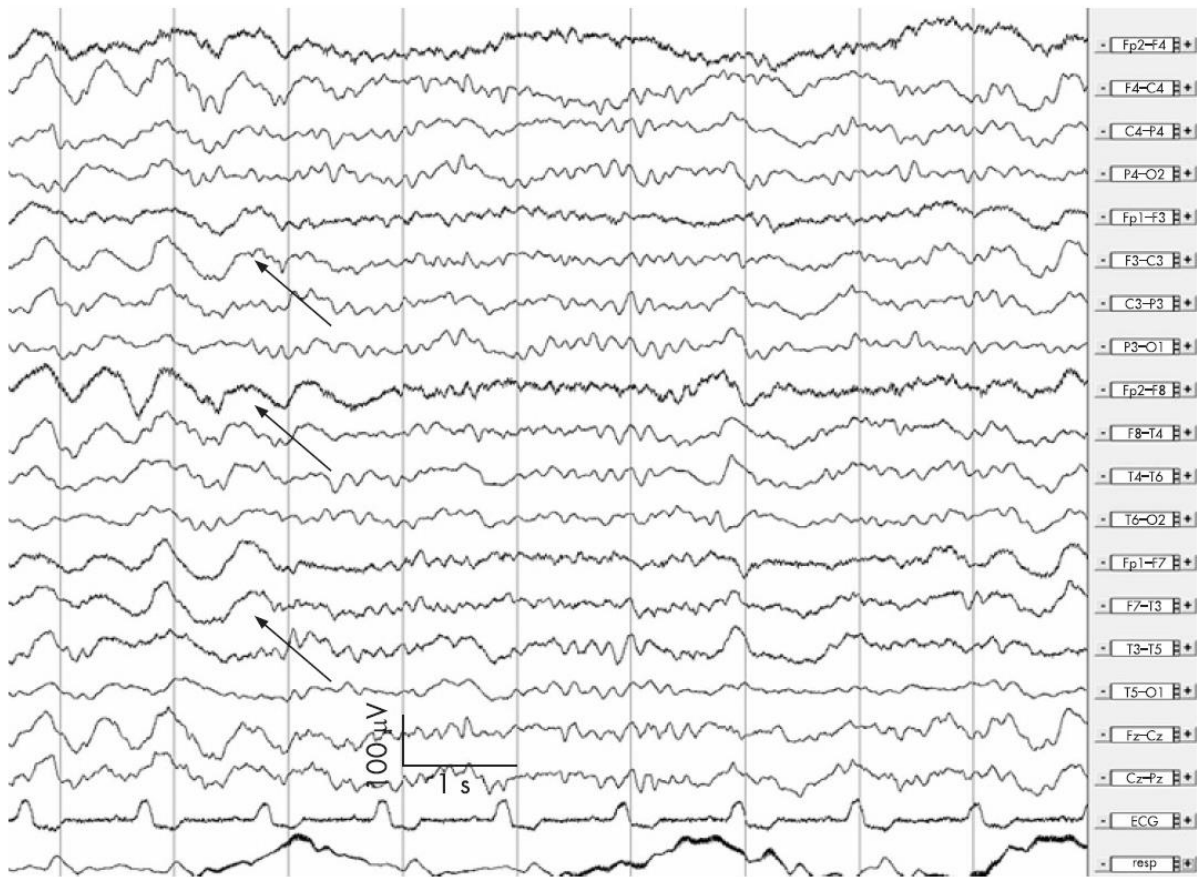


Figura 12: EEG di un paziente con demenza a corpi di Lewy che mostra un diffuso rallentamento dell'attività di fondo e FIRDA. Le frecce indicano FIRDA con un periodo di circa 4,5 secondi

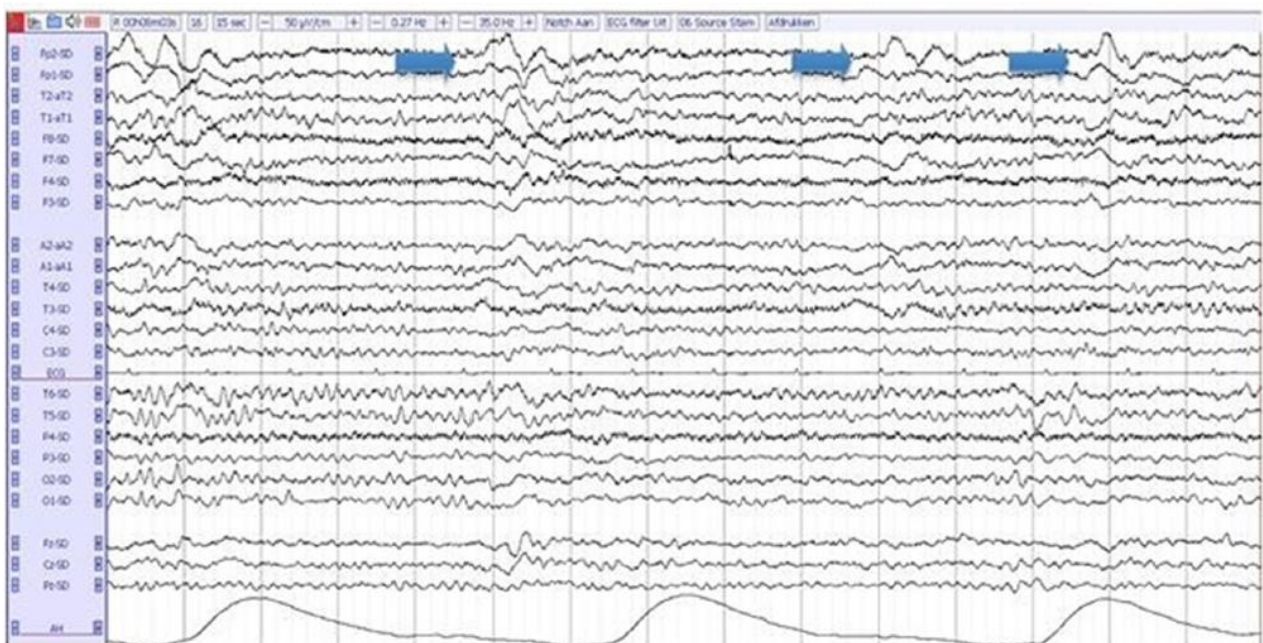


Figura 13: EEG anormale in un paziente con demenza a corpi di Lewy con FIRDA indicate dalle frecce

Un'altra caratteristica considerata di supporto per la diagnosi di demenza è un'attività a onde lente localizzate nel lobo temporale, ovvero le temporal lobe slow waves transients (TLSWT) (24).

Infine, è stato dimostrato che questi pazienti mostrano una compromissione della desincronizzazione neuronale con riduzione della reattività del ritmo alfa all'apertura degli occhi, probabilmente correlata ad una perdita di attivazione colinergica da parte del nucleo basale di Meynert (NBM) (25).

Nella demenza a corpi di Lewy l'EEG, oltre che studiare l'attività di fondo in condizioni di riposo, potrebbe rivelarsi utile nello studio delle allucinazioni visive che sono uno dei sintomi più frequenti della malattia. Esistono pochi studi che valutano queste manifestazioni all'EEG, come ad esempio il lavoro di Dauwan (2018)⁴, il quale mette a confronto pazienti con il morbo di Alzheimer con e senza allucinazioni visive e pazienti con la demenza a corpi di Lewy con allucinazioni. In questo si può affermare che i pazienti affetti da allucinazioni visive, sia quelli con LBD che quelli con Alzheimer, presentano un rallentamento all'EEG e una riduzione dell'attività delle bande alfa e beta (26).

CAPITOLO 2: RAZIONALE DELLO STUDIO

Come già affermato, purtroppo ad oggi le allucinazioni visive nella demenza a corpi di Lewy sono un sintomo poco studiato. Considerata la loro importanza, sarebbe opportuno approfondire la loro presenza da un punto di vista elettroencefalografico, cercando di ottenere così pattern caratteristici. Questi risultati sono molto utili ai fini diagnostici, non solo per determinare il grado stesso della malattia, ma anche per differenziare i diversi tipi di demenza, come il morbo di Alzheimer.

Lo studio citato precedentemente, invece, non si focalizza solamente sulle allucinazioni visive nei pazienti con LBD, ma si concentra nel confronto di esse con pazienti affetti da morbo di Alzheimer. Quest'ultimo può comunque ritenersi utile, in quanto riscontra un rallentamento dell'EEG più grave nei pazienti con Alzheimer e allucinazioni visive rispetto a quelli senza, insieme a una frequenza di picco inferiore, potenza delta più elevata e rapporto theta/alfa più elevato. Al contrario, il rallentamento dell'EEG era simile nei pazienti affetti da Alzheimer con allucinazioni e quelli con LBD con allucinazioni visive senza alcun significato di differenza di frequenza di picco, potenza alfa e theta e rapporto theta/alfa, sebbene la potenza delta fosse maggiore nel gruppo LBD con allucinazioni (26).

Quindi, il presente elaborato si occupa di capire se è possibile trovare specifici correlati elettroencefalografici solo in pazienti con demenza a corpi di Lewy, valutando possibili differenze tra coloro che hanno allucinazioni visive e coloro che non ne hanno.

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI

3.1 PARTECIPANTI

I pazienti sono stati selezionati retrospettivamente tra quelli indirizzati all'ambulatorio EEG presso il Dipartimento di Neuroscienze, Padova, Italia.

Lo studio ha coinvolto 88 soggetti con diagnosi certa di demenza a corpi di Lewy, di cui 49 presentavano allucinazioni visive e 39 non le avevano. L'età media dei partecipanti al momento dell'esame era 75 anni (SD = 6.84), con un range che va da 50 a 89 anni.

Per tutti i pazienti la gravità della demenza è stata valutata mediante il Mini-Mental State Examination (MMSE), il cui punteggio medio è risultato 22.7 (SD = 4.94) con un minimo di 10 e un massimo di 30.

Come si può evincere dalla *Figura 14*, i due gruppi di pazienti non differivano per età ($t(82)=0.76$, $p = .450$). Al contrario, come anche mostrato in *Figura 15*, il gruppo di pazienti con allucinazioni visive aveva un punteggio MMSE mediamente più basso (media = 21.17, SD = 4.98) rispetto al gruppo senza allucinazioni (media = 24.84, SD = 4.25; $t(82)=-3.57$, $p < .001$).

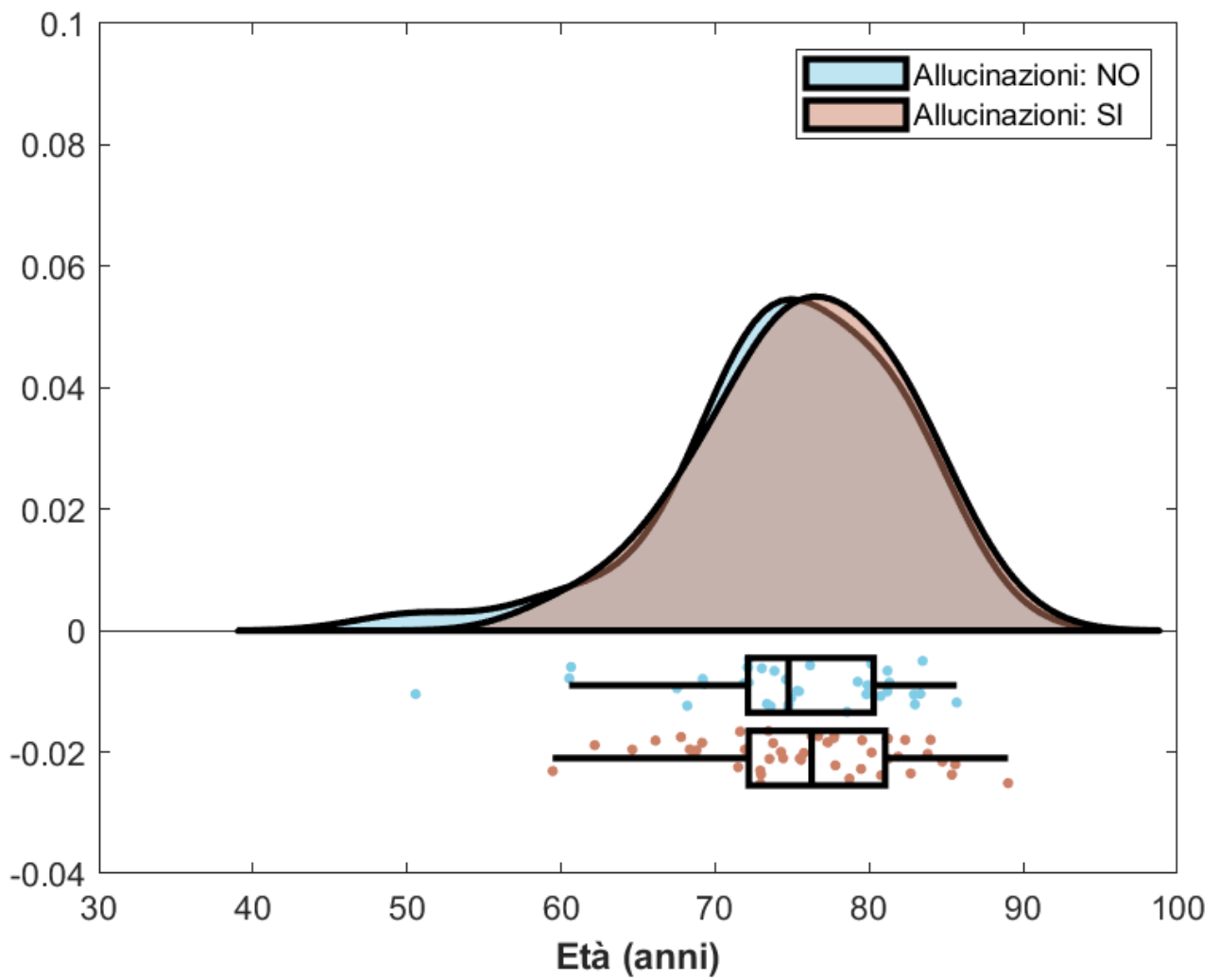


Figura 14: Raincloud plot della variabile età nei due gruppi di pazienti.

La figura mostra la distribuzione di età nel gruppo di pazienti con allucinazioni visive (in rosso) e senza (in blu). La distribuzione è anche rappresentata tramite boxplot: i punti rappresentano l'età individuale di ciascun paziente.

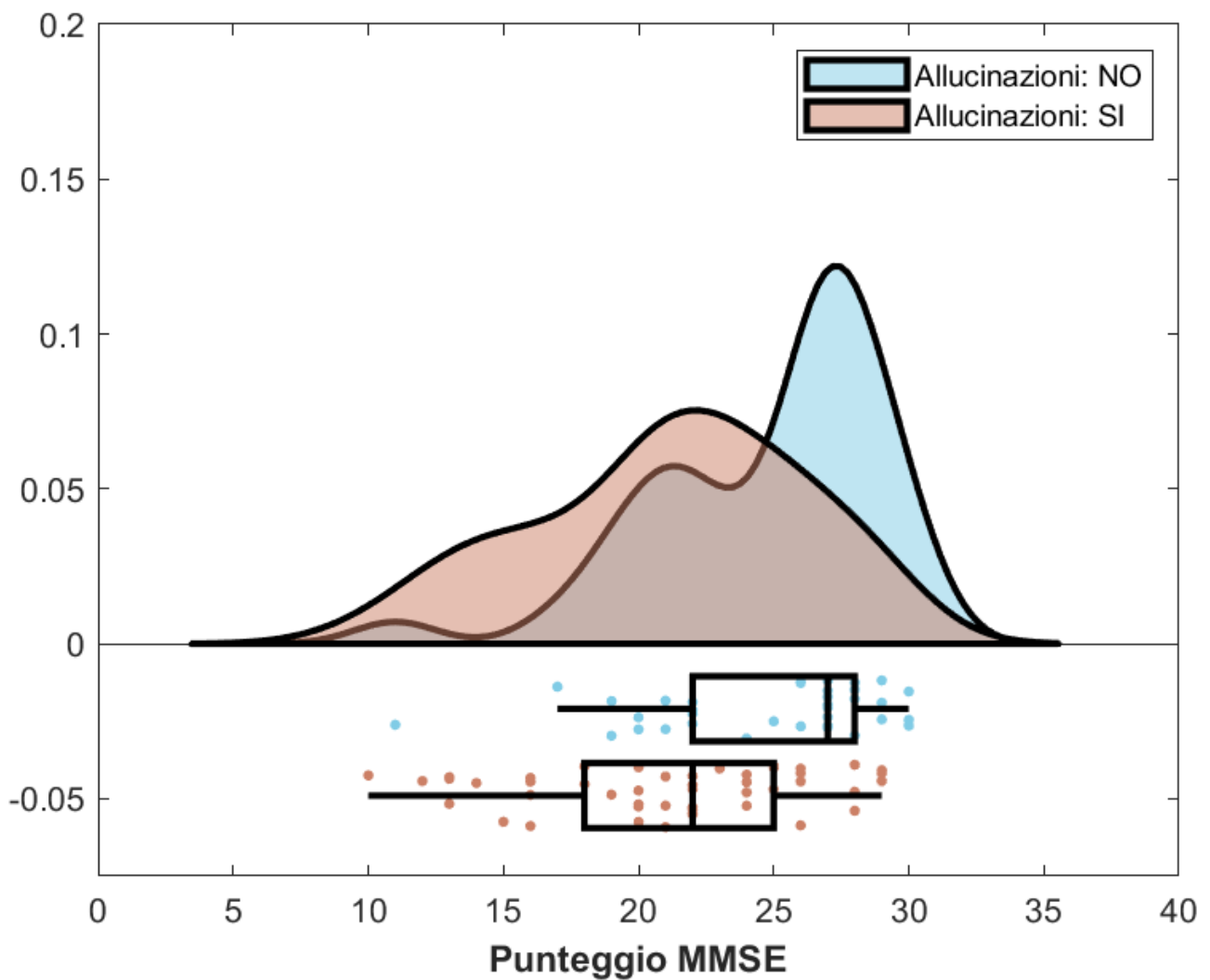


Figura 15: Raincloud plot della variabile del punteggio MMSE nei due gruppi di pazienti. La figura mostra la distribuzione del punteggio MMSE nel gruppo di pazienti con allucinazioni visive (in rosso) e senza (in blu). La distribuzione è anche rappresentata tramite boxplot: i punti rappresentano il punteggio MMSE individuale di ciascun paziente.

3.2 ACQUISIZIONE DATI EEG

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un EEG a riposo della durata di 15-20 minuti con il sistema Galileo NT Line.

Per la registrazione dei dati è stata utilizzata una cuffia in lattice dove sono stati inseriti 21 elettrodi a ponte in argento secondo il sistema internazionale 10-20. Di questi elettrodi, 19 sono registratori (Fp2, Fp1, Fz, F4, F3, F8, F7, Cz, C4, C3, T4, T3, Pz, P4, P3, T6, T5, O1, O2), mentre la referenza è posizionata a livello di Fpz e la terra in Oz. Inoltre, sono stati applicati due elettrodi adesivi

monouso sul dorso delle mani per la registrazione dell'attività cardiaca. L'impedenza degli elettrodi era inferiore a 5 K Ω .

Gli EEG sono stati filtrati con una costante di tempo di 0.1 s e un filtro passa-basso di 70 Hz, oltre che il filtro Notch impostato sui 50 Hz. La frequenza di campionamento era 256 Hz.

Durante l'esame, i soggetti, seduti su una sedia leggermente reclinata, erano svegli in uno stato di rilassamento ad occhi chiusi. Circa ogni 2-3 minuti veniva chiesto loro di aprire gli occhi per qualche secondo e poi richiuderli. Passati i 10 minuti di registrazione, è stata eseguita la SLI (stimolazione luminosa intermittente), una prova di attivazione che consiste nell'erogazione di stimoli luminosi a diverse frequenze (3 Hz, 6 Hz, 9 Hz, 12 Hz, 15 Hz, 18 Hz, 21 Hz, 24 Hz). Tra una stimolazione e l'altra venivano fatti aprire e chiudere ulteriormente gli occhi. Infine, una volta terminata la prova, viene eseguita un'ulteriore chiusura e apertura degli occhi.

3.3 EEG PRE-PROCESSING

L'elaborazione offline del segnale EEG è stata eseguita utilizzando uno script di MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, Stati Uniti) personalizzato, che include funzioni dall'ambiente EEGLAB (27).

I dati EEG in condizioni di riposo sono stati filtrati utilizzando un filtro passa-banda sinc con finestra di Hamming (frequenze di taglio = 1 e 45 Hz; impostazioni predefinite del plugin `pop_eegfiltnew` EEGLAB). Poi, l'algoritmo *FastICA* (28) è stato applicato per la decomposizione delle componenti indipendenti (=IC). È stata eseguita una selezione IC automatica delle componenti cerebrali utilizzando i risultati della classificazione del plugin *ICLabel* EEGLAB (29) e le varianze residue dei dipoli IC equivalenti più adatti calcolati utilizzando il plugin *DIPFIT* EEGLAB. Nello specifico, sono state escluse IC con una probabilità di essere classificate come componenti *brain* inferiore a .7 o una sorgente dipolo stimata con una varianza residua maggiore o uguale a .15. È stata utilizzata la funzione *clean_rawdata* per rimuovere i canali con rumore (criterio del canale = 8, criterio del segnale piatto = 5). I canali rimossi sono stati interpolati utilizzando spline sferiche e i dati EEG continui sono stati ri-riferenziati alla media di tutti gli elettrodi EEG. Poi l'EEG in condizioni di riposo ad occhi chiusi è stato segmentato in epoche non sovrapposte di 2100 ms. Il plugin *TBT* EEGLAB è stato utilizzato per la reiezione automatica e l'interpolazione dei canali epoca per epoca. L'identificazione delle epoche rimosse è stata eseguita sulla base di quattro metodi di reiezione EEGLAB standard: valori estremi, andamento lineare, improbabilità e curtosi. Le soglie di reiezione erano: +/-75 μ V per l'identificazione dei valori estremi; ampiezza superiore a

75 μ V (limite R-quadro = 0.3) per il test di tendenza lineare; 5 SD (per ogni canale) e 3 SD (per tutti i canali) sia per improbabilità che test di curtosi. Sono state escluse le epoche con più di un canale difettoso, altrimenti il canale difettoso è stato interpolato in quell'epoca. I canali identificati come difettosi in oltre il 30% delle epoche sono stati esclusi e interpolati.

Sono state quindi calcolate le densità spettrali di potenza (PSD) del segnale EEG di ciascun canale utilizzando la funzione *spectopo* di EEGLAB (lunghezza finestra = 2048 ms; risoluzione = 0.0625 Hz) e normalizzate ridimensionando i valori assoluti PSD a ciascun bin di frequenza rispetto alla potenza totale sull'intero spettro di frequenze (ossia PSD relativo). Infine, la funzione *findpeaks* di MATLAB (altezza minima del picco = 0.01; larghezza minima del picco = 5 Hz) è stata utilizzata per estrarre le frequenze di picco alfa individuali (IAPF) dai relativi PSD (l'ultimo picco nell'intervallo 4-12 Hz), di cui è stata precedentemente calcolata la media su tutti i canali e livellata utilizzando la funzione *smoothdata* di MATLAB (metodo "sgolay", fattore di smoothing = 3).

3.4 ANALISI STATISTICHE

Un approccio di tipo massivo è stato utilizzato per confrontare gli spettri di frequenza tra il gruppo di pazienti con allucinazioni e senza. Nello specifico è stato utilizzato il toolbox ept-TFCE (Threshold-Free Cluster-Enhancement) (30) per l'analisi delle differenze PSD nello spettro rsEEG (frequenze nell'intervallo 0-40 Hz, con incrementi di 0.25 Hz) tra i due gruppi. Questo toolbox combina il metodo TFCE (31) con statistiche basate sulla permutazione per la correzione di confronti multipli (permutazioni utilizzate in tutti i test = 5.000, $\alpha = .05$). Il vantaggio principale del metodo TFCE è che evita ipotesi a priori sui dati (qui, intervalli di frequenza) consentendo la correzione per confronti multipli (31).

Guardando ai risultati (vedi Capitolo 4) e dato che questa analisi non ci permetteva di controllare per le variabili MMSE e età, abbiamo analizzato gli IAPF per mezzo di un modello di regressione lineare multipla implementato in MATLAB utilizzando la funzione *fitlm*. Tre pazienti sono stati esclusi dall'analisi in quanto in essi non è stato possibile identificare un picco alfa. Abbiamo inserito come nostro regressore di interesse la presenza di allucinazioni visive (variabile dicotomica) insieme all'età dei pazienti al momento dell'esame EEG (espressa in giorni) e al loro punteggio Mini Mental State Examination (MMSE) come variabili confondenti da controllare. Un ulteriore paziente è stato escluso dall'analisi, poiché il suo punteggio MMSE non era disponibile.

CAPITOLO 4: RISULTATI

I risultati dell'analisi TFCE hanno mostrato differenze significative dei valori di PSD relativo tra i due gruppi di pazienti nei range di frequenza 4.6-7.4 Hz e 8.4-24.1 Hz (*Figura 16*). Tali differenze erano presenti su tutto lo scalpo.

Come è possibile osservare dalla *Figura 17*, queste differenze sembrano dovute ad uno spostamento dello spettro verso sinistra del gruppo con allucinazioni visive in corrispondenza della frequenza alfa.

Per investigare ulteriormente questo pattern e controllare per le variabili confondenti MMSE e età, abbiamo, dunque, una regressione lineare multipla sugli IAPF. I risultati di tale analisi hanno mostrato effetti significativi per le allucinazioni visive ($b = -1.004$, $SE = 0.362$, $t = -2.769$, valore $p = .007$) e punteggio MMSE ($b = 0.158$, $SE = 0.037$, $t = 4.289$, valore $p < .001$). Non sono stati trovati effetti significativi per l'età ($t = 0.064$, $p\text{-value} = .949$).

Come è possibile notare in *Figura 18*, l'IAPF media dei pazienti affetti da allucinazioni visive era inferiore (media = 7.58 Hz, SD = 1.95) rispetto alla media IAPF dei pazienti senza allucinazioni (media = 9.17 Hz, SD = 1.27). Come mostrato dai risultati della regressione multipla, questa differenza è ancora presente dopo aver controllato per il punteggio MMSE e l'età (questa differenza media corrisponde alla b dell'effetto principale delle allucinazioni visive, cioè -1.004 Hz).

Per quanto riguarda l'effetto del punteggio MMSE sull'IAPF, come illustrato nella *Figura 19*, l'IAPF era inferiore con punteggio MMSE decrescente.

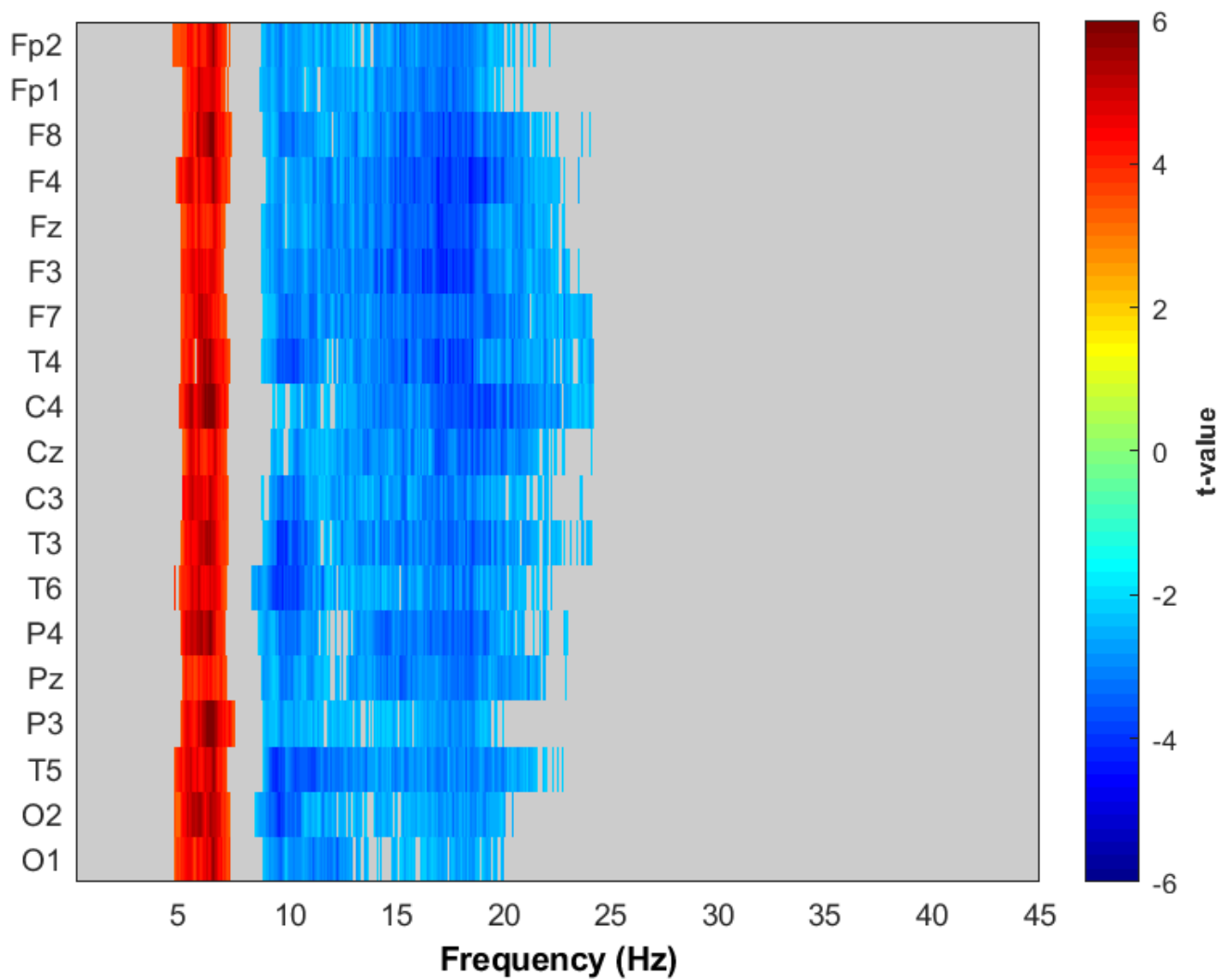


Figura 16: Risultati dell'analisi TFCE. Il diagramma raster mostra le differenze significative di PSD relativo tra i gruppi di pazienti con allucinazioni e senza. I rettangoli in colori caldi e freddi indicano le coppie di elettrodi e frequenze con differenze statisticamente significative. La scala di colori indica i valori t . I rettangoli in grigio indicano le coppie di elettrodi e frequenze in cui non sono state osservate differenze statisticamente significative.

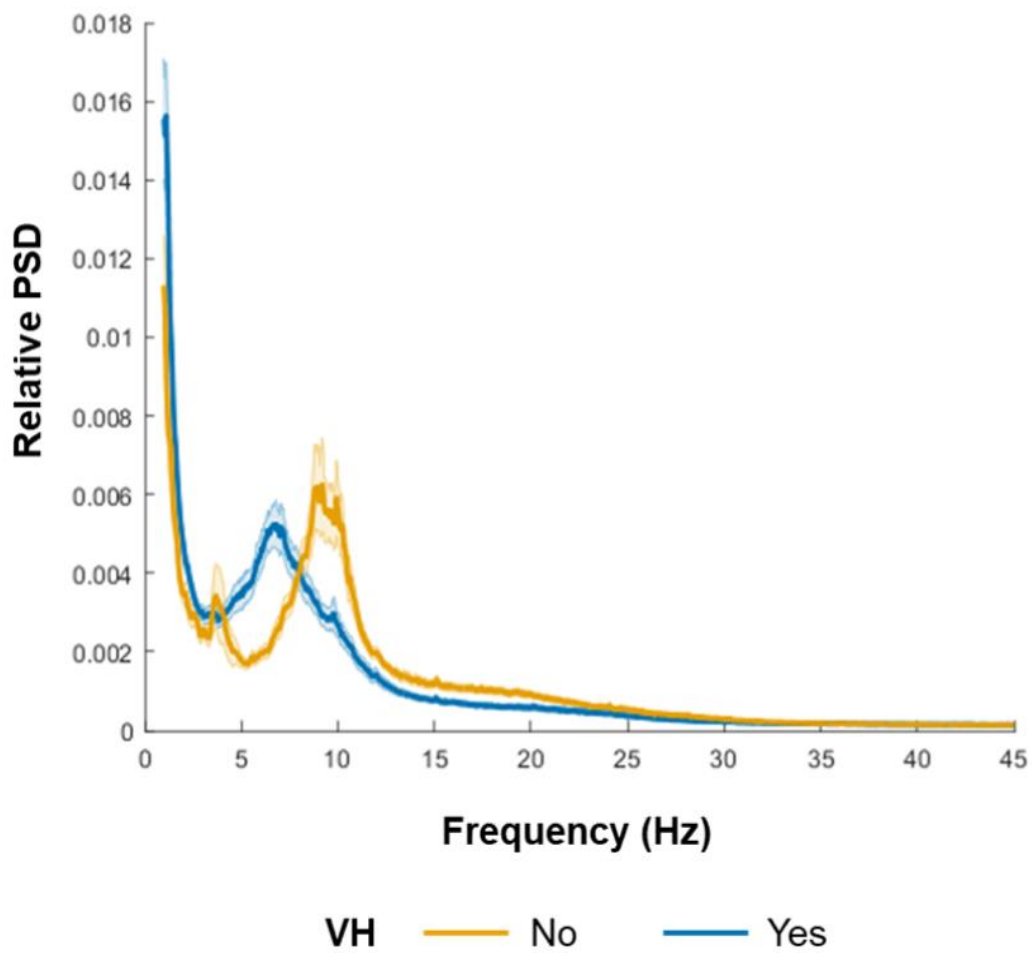


Figura 17: Densità spettrali di potenza relativa (PSD) dell'EEG nei pazienti con LBD con e senza allucinazioni visive (VH). I PSD relativi medi mediati tra i pazienti affetti o meno da VH sono mostrati rispettivamente in blu e arancione. Le barre di errore ombreggiate indicano gli errori standard della media.

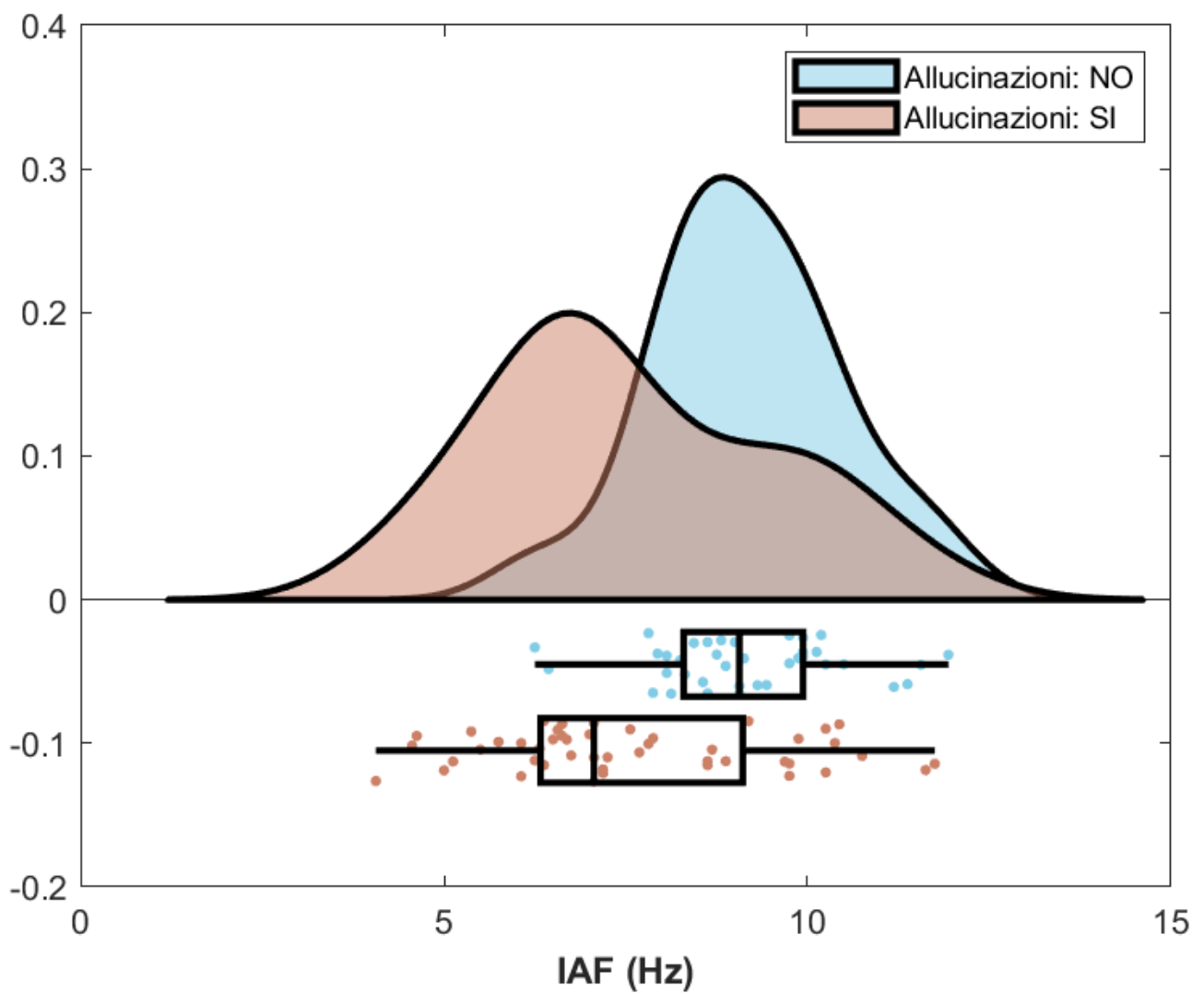


Figura 18: Raincloud plot della variabile IAF nei due gruppi di pazienti.

La figura mostra la distribuzione di IAF nel gruppo di pazienti con allucinazione visive (in rosso) e senza (in blu). La distribuzione è anche rappresentata tramite boxplot: i punti rappresentano l'IAF individuale di ciascun paziente.

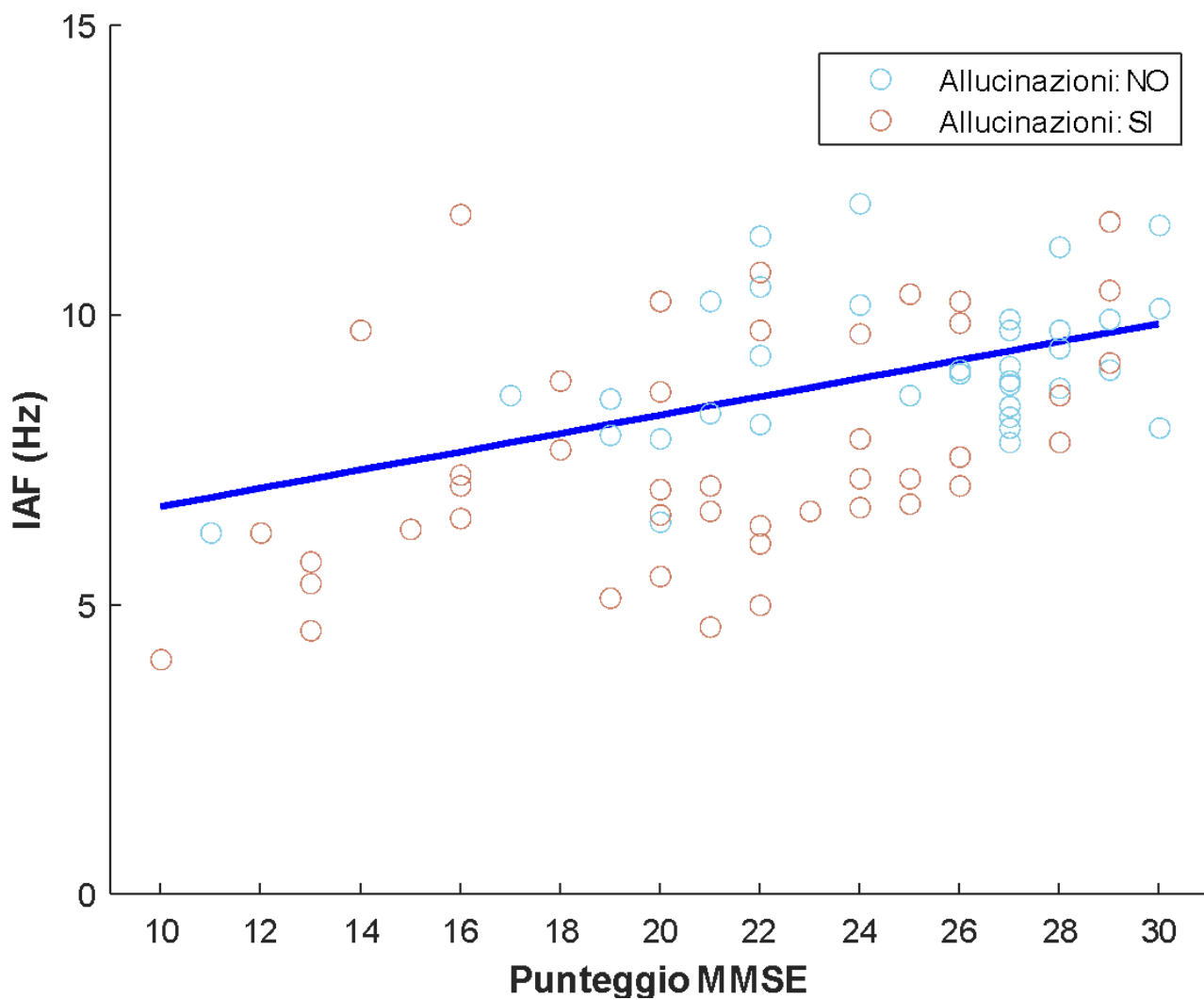


Figura 19: Effetto del punteggio MMSE sulla frequenza del picco alfa individuale (IAPF).
 La linea di regressione mostra l'effetto marginale del punteggio MMSE sull'IAPF come stimato dal modello di regressione lineare multipla. I punti mostrano i punteggi individuali dei pazienti con allucinazioni visive (punti rossi) e senza (punti blu) al MMSE in funzione dello IAPF.

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE

5.1 RISULTATI PRINCIPALI

In questo studio si cerca di capire se è possibile, grazie ad un semplice EEG standard eseguibile in tutti gli ambulatori, trovare degli indici elettroencefalografici specifici in pazienti con demenza a corpi di Lewy e determinare una possibile differenza tra soggetti che presentano allucinazioni visive e quelli che non le hanno.

La presenza di allucinazioni visive costituisce la variabile dicotomica, nonché la più importante, mentre tra le variabili confondenti da controllare abbiamo l'età dei pazienti al momento dell'esame e il loro punteggio MMSE.

È stato riscontrato che la frequenza del picco alfa individuale (IAPF) media risulta inferiore nei pazienti con LBD affetti da allucinazioni visive, rispetto ai pazienti senza allucinazioni. Questa riduzione persiste anche dopo aver controllato per il punteggio MMSE e l'età.

Infine, è stata valutata anche la possibile correlazione tra punteggio MMSE e il relativo IAPF ed effettivamente il picco alfa era inferiore nei soggetti con un punteggio MMSE più basso. Al contrario, non è stata trovata alcuna relazione con l'età.

5.2 ALLUCINAZIONI VISIVE

Uno dei sintomi più importanti nella demenza a corpi di Lewy è la presenza delle allucinazioni visive, le quali si manifestano nella grande maggioranza dei pazienti.

Durante lo studio è stata analizzata, da un punto di vista elettroencefalografico, la differenza tra soggetti che presentavano allucinazioni e quelli che non le avevano.

Il risultato preso in considerazione, nonché il più evidente, è la frequenza del picco alfa individuale, la quale è risultata maggiormente inferiore, poiché si è spostata verso la banda theta, nei pazienti affetti da allucinazioni visive rispetto a quelli senza.

Come già espresso, attualmente non ci sono studi che si focalizzano interamente sulla presenza di allucinazione visive all'EEG nei pazienti con LBD e quei pochi elaborati che parlano di allucinazioni si concentrano principalmente sul confronto di esse tra varie forme di demenza. Uno fra questi è il lavoro di Dauwan (2018), il quale ha studiato gli indicatori neurofisiologici delle allucinazioni visive nei pazienti con malattia di Alzheimer (AD) con allucinazioni, confrontandoli con pazienti con la stessa malattia, ma senza allucinazioni e pazienti con demenza a corpi di Lewy

con allucinazioni. Come si può evincere dalla *Figura 20*, tratta proprio da quest'ultimo articolo, le frequenze di picco dei tre gruppi presi in esame differiscono di poco; infatti, il picco medio relativo ai pazienti AD con allucinazioni visive si trova a 7.26 Hz, quello dei pazienti AD senza allucinazioni a 7.94 Hz e quello dei pazienti LBD con allucinazioni a 6.95 Hz.

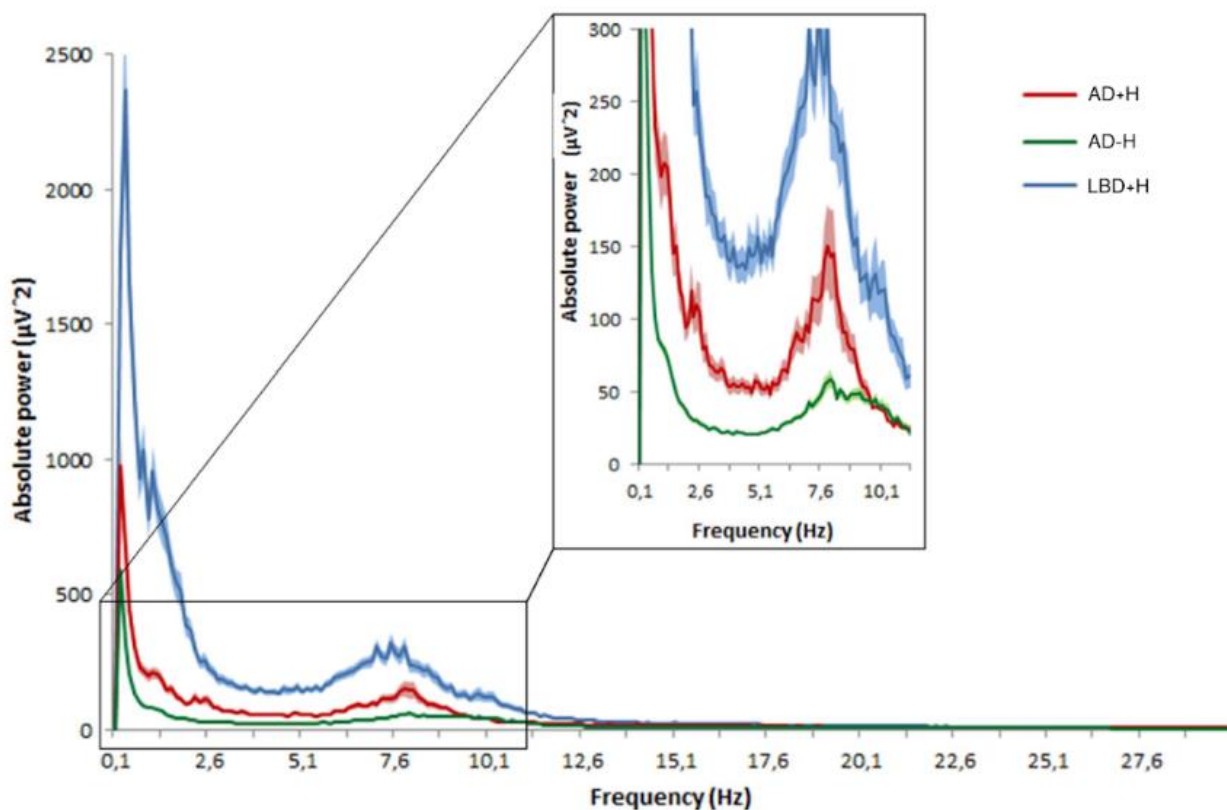


Figura 20: Spettri di potenza media dei pazienti con malattia di Alzheimer con (AD+H; in rosso) e senza (AD-H; in verde) allucinazioni visive e pazienti con demenza a corpi di Lewy con allucinazioni visive (LBD+H; in blu). L'area ombreggiata rappresenta l'errore standard della media.

In accordo con quanto riportato, in questo studio è stata rilevata una frequenza di picco media a 7.58 Hz nei pazienti LBD con allucinazioni visive, dunque un valore molto simile a quello misurato da Dauwan. In generale possiamo ulteriormente affermare che, se consideriamo solamente la presenza o assenza di allucinazioni, si rileva un evidente riduzione dei ritmi nei pazienti con allucinazioni visive, nel nostro caso valutato in pazienti LBD, nell'altro studio in pazienti AD.

Invece, tra i vari aspetti per cui i due studi differiscono troviamo:

1. In primis la differenza più evidente sta nel gruppo di pazienti; infatti, nel primo lavoro sono stati presi in esame soggetti nei primi stadi della malattia, mentre noi abbiamo analizzato gli EEG in pazienti con demenza accertata da un numero variabile di anni, con un minimo di 1 e un massimo di 12 anni dall'esordio.

2. Il maggior parametro esaminato da Dauwan, però, è la potenza, la quale non è stata presa in considerazione nella presente tesi in quanto, tra i due gruppi esaminati, il picco non si trova in corrispondenza della stessa frequenza: 7.58 Hz nel gruppo LBD con allucinazioni visive e 9.17 Hz nel gruppo LBD senza allucinazioni. Mentre, nell'articolo citato ogni gruppo di soggetti preso in esame presenta una frequenza di picco che si aggira attorno ai 7 Hz, per cui il confronto delle varie potenze è risultata più efficace e sensibile.
3. Infine, in questo elaborato non sono state eseguite analisi sulla connettività funzionale poiché questi studi risultano più opportuni se valutati tenendo conto di un numero più elevato di canali di acquisizione rispetto a quello utilizzato per questa tesi.

5.3 RALLENTAMENTO

Nei pazienti esaminati, il principale risultato che si riscontra tra coloro affetti da allucinazioni visive è la presenza del picco alfa inferiore. Questo significa che il loro EEG di base risulta più rallentato rispetto sia a pazienti non aventi allucinazioni, che a soggetti sani.

Come già esposto, con l'avanzare dell'età è normale trovare un rallentamento generale dell'attività cerebrale, in modo particolare in stato di veglia si presenta una riduzione sia del ritmo alfa posteriore che beta e un aumento delle attività focali lente (theta e/o delta) prevalentemente nelle regioni anteriori (21). Perciò in soggetti sani con età superiore ai 60 anni, può considerarsi normale la presenza di lievi cambiamenti elettroencefalografici.

A sua volta nelle sindromi di demenza si rileva un ulteriore rallentamento del ritmo alfa dominante posteriore con un progressivo aumento dell'attività theta-delta (21).

La demenza a corpi di Lewy, in maniera specifica, si contraddistingue per un'attività di fondo posteriore caratterizzata da una frequenza pre-alfa (22) e da una riduzione della reattività del ritmo alfa all'apertura degli occhi (25). Invece, nelle regioni anteriori si notano prevalentemente anomalie lente, tra cui le frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA) e le temporal lobe slow waves transients (TLSWT).

Inoltre, un ulteriore rallentamento potrebbe essere determinato dal grado di deterioramento cognitivo, che nel nostro caso è espresso dal punteggio MMSE.

Quindi, il timore principale dello studio è che la riduzione in latenza del picco, e dunque anche il rallentamento dello spettro nei pazienti con allucinazioni visive, in realtà, fosse dovuto principalmente all'avanzare dell'età e al punteggio MMSE. Perciò è stata eseguita una successiva analisi che ha messo a confronto la riduzione del picco alfa con le variabili appena menzionate.

È stata riscontrata un'importante correlazione tra la presenza di allucinazioni visive e il punteggio MMSE che potrebbe spiegare la diminuzione in latenza del picco alfa. Dopo aver esaminato in maniera più approfondita il rapporto tra le due, si può dimostrare che un deterioramento cognitivo peggiore è associato comunque ad un rallentamento dello spettro più marcato, come si afferma anche nella letteratura ma, nonostante ciò, persiste maggiormente nei pazienti con allucinazioni visive rispetto a quelli che non ne hanno. Al contrario, non si trova alcuna correlazione con l'età, ciò significa che il rallentamento che si rileva con il suo avanzare, in realtà, potrebbe essere dovuto a un possibile deterioramento del funzionamento cognitivo, maggiormente spiegato dal punteggio MMSE, piuttosto che dall'età.

In futuro si potrebbero condurre studi più approfonditi, finalizzati al controllo del rallentamento dello spettro per capire se questo è principalmente causato dal grado di deterioramento cognitivo o dall'età di per sé.

5.4 LIMITI DELLO STUDIO

In primo luogo, il principale limite dello studio consiste nel fatto che il segnale analizzato in realtà è stato raccolto per degli scopi clinici, non per gli obiettivi specifici di questo elaborato. Ciò significa che, per esempio, una presenza maggiore di canali di registrazione oppure l'utilizzo di high density EEG (hdEEG) avrebbe permesso di avere una migliore descrizione dei segnali registrati a livello dello scalpo.

Al tempo stesso questo limite può considerarsi un punto forte, in quanto le strumentazioni appena citate non vengono utilizzate in ambito clinico e non sono reperibili in tutti gli ambulatori, bensì solo in alcune strutture specializzate negli studi di ricerca. Al contrario, gli strumenti impiegati per un EEG standard sono alla portata di tutti gli ambulatori di neurologia e, quindi, si adoperano quotidianamente nella pratica clinica. Dunque, grazie a questo lavoro, si può affermare che nell'applicazione clinica, soltanto registrando un semplice EEG standard, si possono rilevare importanti indici nei pazienti affetti da demenza a corpi di Lewy e identificare la presenza di allucinazioni visive.

Inoltre, il secondo limite sta nel fatto che questo studio si concentra esclusivamente sull'analisi del picco alfa, in quanto rappresenta l'indice più evidente, mentre altri fattori, tra cui la topografia e la connettività cerebrale, non sono stati presi in considerazione. Infatti, il presente elaborato rappresenta solamente un primo lavoro preliminare, di sicuro verranno effettuate ulteriori indagini

dove sarà possibile osservare eventuali differenze nella topografia nello scalpo e, per quanto possibile, nella connettività cerebrale.

CAPITOLO 6: CONCLUSIONI

Abbiamo detto che ad oggi non esistono ricerche che si focalizzano interamente sulla differenza elettroencefalografica tra presenza di allucinazioni visive e non in pazienti con demenza a corpi di Lewy. Infatti, questo rappresenta il primo studio che analizza solamente pazienti con questa malattia, senza prendere in considerazione altre forme di demenza.

Si riscontra un'effettiva differenza tra i due gruppi di pazienti esaminati: i soggetti affetti da allucinazioni visive presentano una riduzione della frequenza del picco alfa, e dunque anche un rallentamento dello spettro, rispetto a coloro che non hanno allucinazioni.

Successivamente è stata eseguita un'ulteriore analisi, per essere certi che il rallentamento rilevato non fosse dovuto ad altri fattori, quali l'età del paziente al momento dell'esame e il rispettivo punteggio MMSE che esprime il grado di deterioramento cognitivo. Ma, nonostante ciò, la differenza di riduzione di picco permane nei pazienti con allucinazioni visive anche se, si rileva, come già espresso in letteratura, un rallentamento maggiore nei pazienti con un punteggio MMSE più basso.

In conclusione, si può affermare che, in ambito clinico, tramite l'analisi della frequenza del picco alfa, è possibile osservare degli indici specifici di presenza di allucinazioni visive in pazienti affetti da demenza a corpi di Lewy.

Vista l'importanza dei risultati ottenuti grazie a questo studio, in futuro potrebbero essere effettuate ulteriori ricerche finalizzate ad approfondire questi dati in modo tale da individuare dei veri e propri indici diagnostici e/o prognostici.

BIBLIOGRAFIA

1. Sanford AM. Lewy body dementia. *Clin Geriatr Med.* 2018;34(4):603–15.
2. Morra L, Donovick P. Clinical presentation and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;29(6):569–76.
3. Kosaka KE. *Dementia with Lewy bodies: Clinical and biological aspects.* Springer Science+ Business Media; 2017.
4. Gomperts SN. Lewy body dementias: dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2016;22(2 Dementia):435.
5. Esmaeeli S, Murphy K, Swords GM, Ibrahim BA, Brown JW, Llano DA. Visual hallucinations, thalamocortical physiology and Lewy body disease: a review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;103:337–51.
6. Onofrij M, Espay AJ, Bonanni L, Delli Pizzi S, Sensi SL. Hallucinations, somatic-functional disorders of PD-DLB as expressions of thalamic dysfunction. *Mov Disord.* 2019;34(8):1100–11.
7. Onofrij M, Taylor J, Monaco D, Franciotti R, Anzellotti F, Bonanni L, et al. Visual hallucinations in PD and Lewy body dementias: old and new hypotheses. *Behav Neurol.* 2013;27(4):479–93.
8. Armstrong MJ. Lewy body dementias. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2019;25(1):128–46.
9. Hanyu H. Neuroimaging of Dementia with Lewy Bodies. In: *Neuroimaging Diagnosis for Alzheimer's Disease and Other Dementias.* Springer; 2017. p. 221–31.
10. Kukull W, Larson E, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt M. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(9):1061–7.
11. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(9):922–35.

12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–98.
13. Feyissa AM, Tatum WO. Adult EEG. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:103–24.
14. Müller-Putz GR. Electroencephalography. *Handb Clin Neurol.* 2020;168:249–62.
15. Brienza M, Mecarelli O. Neurophysiological basis of EEG. In: *Clinical electroencephalography.* Springer; 2019. p. 9–21.
16. Rizzo C. EEG Signal Acquisition. In: *Clinical Electroencephalography.* Springer; 2019. p. 53–73.
17. Rizzo C. EEG Signal Analysis. In: *Clinical Electroencephalography.* Springer; 2019. p. 75–90.
18. Libenson MH. *Practical approach to electroencephalography.* Elsevier Health Sciences; 2009.
19. Mecarelli O. Normal Awake Adult EEG. In: *Clinical Electroencephalography.* Springer; 2019. p. 131–52.
20. Mecarelli O. Activation Procedures. In: *Clinical Electroencephalography.* Springer; 2019. p. 237–58.
21. Brigo F, Mecarelli O. Aging and degenerative disorders. In: *Clinical Electroencephalography.* Springer; 2019. p. 677–83.
22. Franciotti R, Pilotto A, Moretti DV, Falasca NW, Arnaldi D, Taylor JP, et al. Anterior EEG slowing in dementia with Lewy bodies: a multicenter European cohort study. *Neurobiol Aging.* 2020;93:55–60.
23. van der Zande JJ, Gouw AA, van Steenoven I, van de Beek M, Scheltens P, Stam CJ, et al. Diagnostic and prognostic value of EEG in prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2020;95(6):e662–70.
24. Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S, Onofrj M. EEG comparisons in early Alzheimer’s disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson’s disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain.* 2008;131(3):690–705.

25. Schumacher J, Thomas AJ, Peraza LR, Firbank M, Cromarty R, Hamilton CA, et al. EEG alpha reactivity and cholinergic system integrity in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):1–12.
26. Dauwan M, Linszen MM, Lemstra AW, Scheltens P, Stam CJ, Sommer IE. EEG-based neurophysiological indicators of hallucinations in Alzheimer's disease: Comparison with dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging.* 2018;67:75–83.
27. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods.* 2004;134(1):9–21.
28. Hyvärinen A, Oja E. Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural Netw.* 2000;13(4–5):411–30.
29. Pion-Tonachini L, Kreutz-Delgado K, Makeig S. ICLabel: An automated electroencephalographic independent component classifier, dataset, and website. *NeuroImage.* 2019;198:181–97.
30. Mensen A, Khatami R. Advanced EEG analysis using threshold-free cluster-enhancement and non-parametric statistics. *Neuroimage.* 2013;67:111–8.
31. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage.* 2009;44(1):83–98.

ICONOGRAFIA

Figura 1: <https://www.alzheimer-riese.it/contributi-dal-mondo/esperienze-e-opinioni/7573-differenze-tra-parkinson-e-demenza-da-corpi-di-lewy>

Figura 2: <https://www.rimednaturalicellulite.it/demenza-con-corpi-di-lewy-sintomi-e-cause/>

Figura 3: Armstrong MJ. Lewy body dementias. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2019;25(1):128–46.

Figura 4: Hanyu H. Neuroimaging of Dementia with Lewy Bodies. In: *Neuroimaging Diagnosis for Alzheimer’s Disease and Other Dementias.* Springer; 2017. p. 221–31.

Figura 5: https://it.wikipedia.org/wiki/Mini-Mental_State_Examination

Figura 6: <https://sinq.org/definizione-neurofeedback/>

Figura 7: Brienza M, Mecarelli O. Neurophysiological basis of EEG. In: *Clinical electroencephalography.* Springer; 2019. p. 9–21.

Figura 8: Rizzo C. EEG Signal Acquisition. In: *Clinical Electroencephalography.* Springer; 2019. p. 53–73.

Figura 9: Rizzo C. EEG Signal Analysis. In: *Clinical Electroencephalography.* Springer; 2019. p. 75–90.

Figura 10: <https://www.tommesani.it/blog/onde-cerebrali-e-le-sue-frequenze-n59>

Figura 11: Brigo F, Mecarelli O. Aging and degenerative disorders. In: *Clinical Electroencephalography.* Springer; 2019. p. 677–83.

Figura 12: Roks G, Korf E, Van der Flier W, Scheltens P, Stam C. The use of EEG in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4):377–80.

Figura 13: Van der Zande JJ, Gouw AA, Van Steenoven I, Scheltens P, Stam CJ, Lemstra AW. EEG characteristics of dementia with Lewy bodies, Alzheimer’s disease and mixed pathology. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:190.

Figura 20: Dauwan M, Linszen MM, Lemstra AW, Scheltens P, Stam CJ, Sommer IE. EEG-based neurophysiological indicators of hallucinations in Alzheimer’s disease: Comparison with dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging.* 2018;67:75–83.

RINGRAZIAMENTI

A conclusione di questo percorso, vorrei dedicare questo piccolo spazio del mio elaborato alle persone che più mi sono state vicine negli ultimi anni.

In primis, ringrazio i miei genitori che mi sono sempre stati accanto, supportandomi e, soprattutto, sopportandomi con infinita pazienza nei momenti in cui l'intenso studio mi rendeva particolarmente detestabile.

Un grazie speciale al mio più grande sostenitore, mio fratello Mattia, per il continuo sostegno e per i preziosi consigli con i quali ho affrontato i numerosi momenti di sconforto.

Infine, ringrazio gli amici più cari con i quali ho condiviso, giorno dopo giorno, risate, traguardi, stress e ansie. Senza di voi non ce l'avrei mai fatta.