



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“Metodi per lo studio dei potenziali evocati e applicazioni nella rilevazione
di disturbi cognitivi in pazienti affetti da Parkinson”**

Relatore: Prof. Mattia Veronese

Laureanda: Veronica Tommasin

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

18 luglio 2024

INDICE

ABSTRACT	5
CAPITOLO 1: Potenziali evocati: generalità	7
1.1 Elettroencefalogramma (EEG)	7
1.1.1 Attività neurale alla base dell'EEG	7
1.1.2 Posizionamento degli elettrodi.....	9
1.2 Introduzione ai potenziali evocati.....	12
1.2.1 Elaborazione del segnale	13
CAPITOLO 2: Classificazione dei potenziali evocati	15
2.1 Potenziali evocati cognitivi (P300).....	15
2.1.1 Tecniche di stimolazione	15
2.1.2 Caratteristiche del segnale	17
2.2 Potenziali evocati visivi.....	19
2.3 Potenziali evocati uditivi	21
2.4 Potenziali evocati somatosensoriali.....	24
CAPITOLO 3: Potenziali evocati cognitivi in pazienti affetti da Parkinson	27
3.1 Disturbi cognitivi nel Parkinson	27
3.1.1 Disturbo cognitivo lieve e demenza	27
3.1.2 Correlazione tra neurotrasmettitori e disturbi cognitivi	29
3.1.3 Criteri di diagnosi	32
3.2 Ampiezza della P300 come indicatore di disturbi cognitivi.....	34
CAPITOLO 4: Conclusione.....	39
BIBLIOGRAFIA	41

ABSTRACT

L'obiettivo di questa tesi è quello di esporre i principi alla base dei potenziali evocati, focalizzandosi sul possibile ruolo di questi potenziali nella diagnosi di disturbi cognitivi in pazienti affetti da Parkinson.

Nella prima parte dell'elaborato vengono descritti i principi biologici alla base dell'elettroencefalogramma per poi passare ad una descrizione generale dei potenziali evocati. Viene in seguito discussa l'elaborazione del segnale rilevato, realizzata mediando più risposte evocate nel tempo, che permette di aumentare il rapporto segnale-rumore e quindi di distinguere i potenziali che vogliamo rilevare da altri segnali elettrici che sono legati all'attività spontanea del cervello.

Si passa poi alla descrizione di vari tipi di potenziali evocati, quali i potenziali visivi, uditivi, cognitivi e somatosensoriali, focalizzandosi principalmente sulle varie tecniche di stimolazione e sulle forme d'onda caratteristiche di questi ultimi. Maggior rilievo viene dato ai potenziali evocati cognitivi, i quali possono essere generati con paradigmi molto semplici e consentono di studiare processi cognitivi senza la necessità di una risposta comportamentale da parte del paziente.

In seguito, l'elaborato si concentra sul Parkinson ed in particolare su uno spettro di sintomi non motori che influenzano la vita del paziente, tra questi il deterioramento cognitivo, il quale può manifestarsi in due forme distinte: il disturbo cognitivo lieve (PD-MCI) e la demenza (PDD). La demenza nel morbo di Parkinson, influisce notevolmente sulla qualità della vita del paziente e per questo motivo l'identificazione di nuovi indicatori di questa condizione è importante per la possibile individuazione di nuove cure terapeutiche.

La diagnosi dei disturbi cognitivi nel Parkinson è dunque l'argomento principale della parte conclusiva della tesi, in cui vengono presentati i criteri di diagnosi maggiormente utilizzati al giorno d'oggi per poi passare all'esposizione di quello che potrebbe essere un nuovo criterio utilizzabile. In particolare viene mostrato come un possibile indicatore elettrofisiologico del deterioramento cognitivo possa essere una diminuzione delle risposte EEG delta quando al soggetto vengono presentati una serie di stimoli cognitivi.

CAPITOLO 1: POTENZIALI EVOCATI: GENERALITÀ

1.1 ELETTROENCEFALOGRAMMA (EEG)

L'elettroencefalogramma è una rappresentazione grafica della differenza di tensione tra due diverse zone cerebrali tracciata nel tempo. L'EEG può essere rilevato grazie al processo di flusso di corrente attraverso i tessuti che si trovano tra il generatore elettrico e l'elettrodo, chiamato conduzione volumetrica. Il segnale EEG misurato sul cuoio capelluto può essere modificato dalle proprietà conduttive elettriche dei tessuti che si trovano tra la sorgente del segnale e l'elettrodo ma anche dalle proprietà conduttive dell'elettrodo stesso. [1]

1.1.1 ATTIVITÀ NEURALE ALLA BASE DELL'EEG

L'EEG ha origine dalla somma dell'attività sinaptica sincronizzata di popolazioni di neuroni corticali e il contributo maggiore viene dato dalle cellule piramidali. I neuroni corticali sono delle cellule elettricamente eccitabili in cui le informazioni vengono trasmesse ed elaborate mediante segnalazione elettrochimica attraverso delle strutture specializzate chiamate sinapsi. Oltre al corpo cellulare, un neurone possiede diversi dendriti e un unico assone. I dendriti, che si ramificano a partire dal corpo della cellula, sono principalmente responsabili di fornire un'ampia area ricettiva per input sinaptici. L'assone ha invece il compito di trasmettere i potenziali d'azione e permette un contatto con altre cellule nervose attraverso le sinapsi, dove i segnali sono inviati dall'assone di un neurone ai dendriti di un altro. [2]

Vi sono due tipi di attività elettrica associata ai neuroni corticali: i potenziali d'azione e i potenziali postsinaptici.

I potenziali d'azione sono rapide variazioni del potenziale di membrana. Come le altre cellule del corpo, i neuroni hanno una differenza di concentrazione di ioni potassio (K^+), cloro (Cl^-) e sodio (Na^+) tra l'interno e l'esterno della cellula e questo porta ad una differenza di potenziale, tra l'interno e l'esterno della membrana, che varia tra -60 e -70 mV. Questa differenza di potenziale viene modificata dal flusso di ioni e questo flusso è causato dall'apertura o chiusura di canali ionici dovuta a stimoli di tipo elettrico o chimico. Una riduzione della separazione di cariche lungo la membrana, dovuto ad un influsso di ioni caricati positivamente all'interno della cellula, porta ad un potenziale di membrana meno negativo e questo fenomeno prende il nome di depolarizzazione. Il fenomeno inverso, prende invece il nome di iperpolarizzazione.

Quando una grande quantità di Na^+ entra nella cellula e il potenziale di membrana raggiunge un livello di soglia, viene facilitata l'apertura di altri canali per il sodio e questo porta ad un improvviso aumento della depolarizzazione. Questa rapida depolarizzazione corrisponde alla fase ascendente del potenziale d'azione. La fase discendente invece è dovuta all'uscita di ioni K^+ e alla diminuzione del flusso di ioni Na^+ all'interno della cellula i quali inducono una ripolarizzazione della cellula. Subito dopo un potenziale d'azione è presente una inattivazione momentanea dei canali Na^+ e questo causa un periodo refrattario durante il quale non può essere generato un altro potenziale d'azione. I potenziali d'azione hanno una durata molto breve, circa 1 ms, sono troppo brevi per potersi sommare per generare un potenziale che può essere misurato sul cuoio capelluto e non contribuiscono quindi al segnale EEG. [3], [4]

Il potenziale d'azione è però in grado di percorrere lunghe distanze assonali, raggiungendo la terminazione nervosa senza perdere la propria ampiezza. Esso innesca il rilascio di neurotrasmettitori attraverso la fessura sinaptica, in modo tale da propagare il segnale al neurone successivo. La cellula che rilascia il neurotrasmettitore viene chiamata cellula presinaptica, mentre quella che possiede il recettore per il neurotrasmettitore viene chiamata cellula postsinaptica. In base alla tipologia di neurotrasmettitori e recettori, le sinapsi possono essere eccitatorie o inibitorie.

Gli input eccitatori si trovano solitamente nella regione distale dei dendriti mentre gli input inibitori sono nella regione più vicina al corpo cellulare, questi portano alla formazione di un dipolo e quando l'attività di più neuroni è sincronizzata è possibile vedere l'effetto dei potenziali postsinaptici eccitatori (EPSP) e inibitori (IPSP) dagli elettrodi posizionati sul cuoio capelluto (Figura 1.1).

Mentre i potenziali d'azione non potevano essere rilevati, i potenziali postsinaptici hanno una durata maggiore (50-200 ms) e una ampiezza più elevata e per questo sono considerati il contributo principale per il segnale EEG. [2], [3], [4], [5]

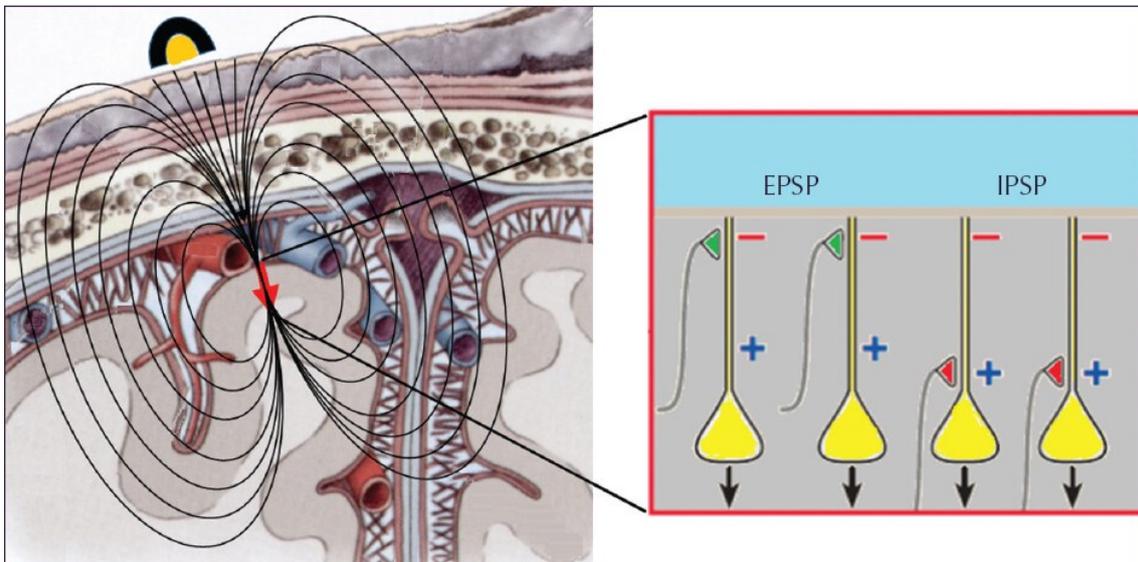


Figura 1.1 Potenziali postsinaptici eccitatori e inibitori. Nel riquadro a destra è presente una rappresentazione schematica dei potenziali presenti nei neuroni corticali. Gli EPSP, rappresentati in verde, hanno negatività extracellulare a livello della sinapsi a causa dell'influsso di ioni Na^+ e positività extracellulare alla sorgente passiva, a causa della corrente compensatoria. Gli IPSP, in rosso, hanno positività extracellulare a livello della sorgente attiva a causa dell'influsso di ioni Cl^- e dell'uscita di ioni K^+ e negatività extracellulare alla sorgente passiva a causa delle correnti compensatorie. Figura adattata da [5].

1.1.2 POSIZIONAMENTO DEGLI ELETTRODI

Quando venne rilevato per la prima volta l'EEG umano, vennero usati solamente due elettrodi, rispettivamente nella zona posteriore e anteriore della testa. Degli studi successivi mostrarono che l'attività dell'EEG variava in modo significativo in base all'area del cuoio capelluto in cui veniva misurata e per questo motivo si iniziò ad usare un numero maggiore di elettrodi. Diventò presto necessario standardizzare un metodo di acquisizione del segnale in modo che i risultati ottenuti potessero essere confrontati con altri.

Si iniziò a cercare un sistema di posizionamento degli elettrodi, che potesse essere utilizzato in tutti i laboratori e il primo di questi fu il sistema 10-20, il quale tutt'ora viene utilizzato.

Il corretto posizionamento degli elettrodi, nel sistema 10-20, viene ottenuto tracciando delle linee immaginarie partendo da dei specifici punti anatomici.

La prima linea immaginaria è la linea sagittale mediana antero-posteriore la quale connette il nasion, che si trova sopra il ponte nasale dove si intersecano l'osso frontale e l'osso nasale, e l'inion, il punto più alto della protuberanza occipitale.

Lungo questa linea vi sono cinque posizioni standard chiamate rispettivamente, frontopolare (Fpz), frontale (Fz), centrale (Cz), parietale (Pz) e occipitale (Oz). In questa nomenclatura, le lettere F, C, P e O indicano l'area cerebrale mentre la lettera z sta per zero. Considerando la distanza totale tra inion e nasion, Fpz e Oz si trovano al 10% di quest'ultima, a partire dal nasion per Fpz e dall'inion per Oz. Le altre posizioni si trovano invece al 20% della distanza tra Fpz e Oz ed è da queste percentuali che il sistema 10-20 prende il suo nome.

La seconda linea immaginaria utilizzata è la linea coronale latero-laterale, la quale connette i punti preauricolari destro e sinistro, i quali si trovano all'origine dello zigomo, anteriormente ai canali uditivi. Lungo questa linea vengono posizionati, ad una distanza del 10% rispetto a quella totale, gli elettrodi temporali (T4 sulla destra e T3 sulla sinistra) a partire dai punti preauricolari. I restanti elettrodi, C4 (sulla destra) e C3 (sulla sinistra), vengono posizionati ad una distanza del 20% dai punti temporali T3 e T4 e da Cz (Figura 1.2).

Partendo dalle due linee immaginarie di cui abbiamo parlato sopra, è possibile tracciare altre due linee nella direzione antero-posteriore: una linea longitudinale laterale e una linea longitudinale parasagittale. La prima, sul lato destro parte da Fp2 fino a O2 passando per F8, T4 e T6, mentre sul lato sinistro parte da Fp1 fino a O1 passando per F7, T3 e T5. La seconda parte invece da Fp2 fino a O2, passando per F4, C4 e P4 nel lato destro ed inizia nel Fp1 fino a O1 passando per F3, C3 e P3, sul lato sinistro.

Gli elettrodi frontopolari (Fp2 sulla destra e Fp1 sulla sinistra), vengono posizionati, partendo da Fpz, lungo la linea longitudinale, al 10% della distanza totale. Lo stesso vale per gli elettrodi occipitali O1 e O2, in cui il punto di partenza non è più Fpz ma Oz.

La posizione degli elettrodi frontali inferiori (F8 e F7) e la posizione degli elettrodi temporali posteriori (T6 e T6) è ottenuta calcolando il 20% della distanza tra Fp2/Fp1 e O2/O1.

I rimanenti elettrodi frontali (F4 e F3) e parietali (P4 e P3) sono posizionati lungo le linee coronali parietale e frontale, equamente distanti dalle linee mesiale e temporale.

La numerazione standard del sistema 10-20 tradizionale stabilisce la disposizione di numeri pari nel lato destro del cranio e di numeri dispari nel lato sinistro. Fp2, F4, F8, C4, P4, T4, T6 e O2 si trovano quindi nell'emisfero destro mentre Fp1, F3, F7, C3, P3, T3, T5 e O1 nel sinistro. Questo sistema è costituito da 21 posizioni standard per gli elettrodi, che comprendono gli elettrodi nella linea mediale (Fz, Cz e Pz) e due elettrodi auricolari di riferimento (A2, A1) (Figura 1.3). [6]

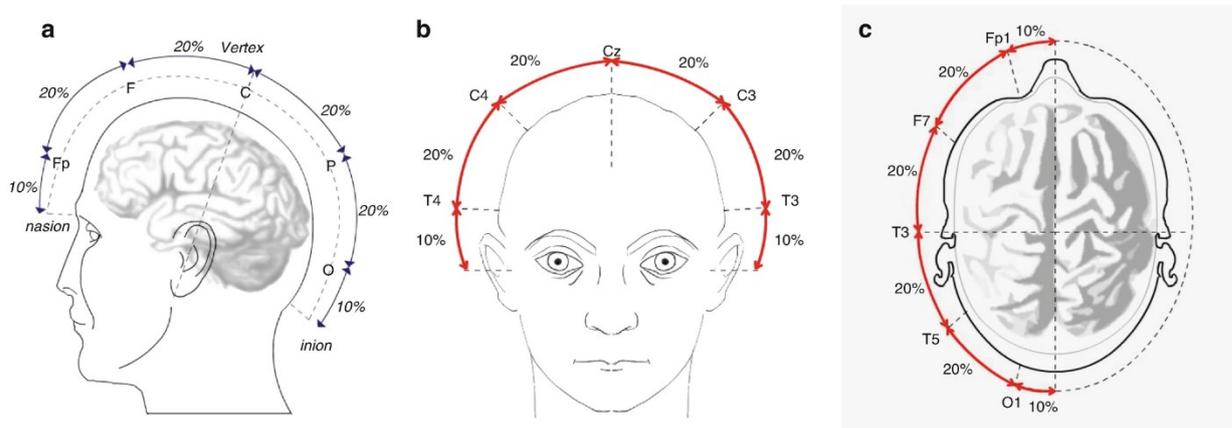


Figura 1.2 Linee per il posizionamento degli elettrodi nel sistema tradizionale 10-20. (a) Linea sagittale mediana antero-posteriore; (b) linea coronale latero-laterale; (c) linea laterale longitudinale. Figura adattata da [6].

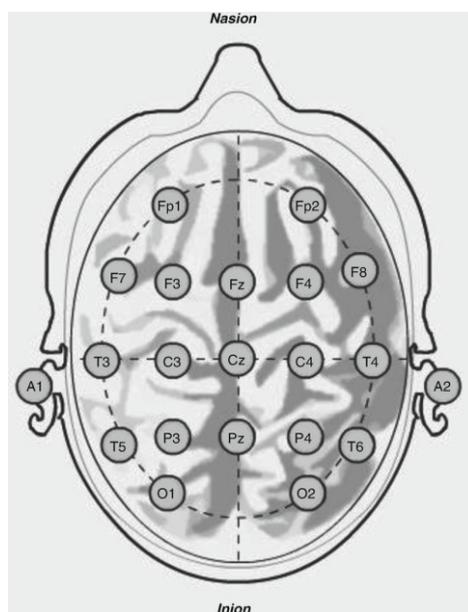


Figura 1.3 Posizionamento degli elettrodi secondo il sistema 10-20. Posizione standard dei 19 elettrodi sul cuoio capelluto e dei due elettrodi di riferimento sulle orecchie. Figura adattata da [6].

Oltre al sistema 10-20 sono stati introdotti altri sistemi per il posizionamento degli elettrodi, uno di questi è stato proposto dalla federazione internazionale di neurofisiologia clinica (IFCN). Questo sistema estende il sistema 10-20 con l'aggiunta di elettrodi nella linea temporale inferiore. È stato necessario aggiungere questi elettrodi perché il sistema precedente non copriva la parte inferiore o basale del lobo temporale e facendo questa aggiunta è stata migliorata la resa diagnostica delle registrazioni. [5]

1.2 INTRODUZIONE AI POTENZIALI EVOCATI

Eventi sensoriali, motori o cognitivi possono suscitare dei cambiamenti transitori nell'attività elettrica del cervello, ma solo una parte di questi cambiamenti si traduce in risposte che possono essere rilevate sul cuoio capelluto perché, per poter essere misurata, l'attività neuronale suscitata deve soddisfare alcune condizioni.

Per prima cosa, l'attività suscitata deve generare un campo elettrico relativamente forte e quindi deve coinvolgere un'ampia popolazione di neuroni. Inoltre l'attività deve essere sincrona perché se è dispersa nel tempo, anche il conseguente campo elettrico lo sarà e questo rende difficile l'acquisizione del segnale.

La popolazione neuronale attivata deve costituire una struttura a campo aperto, se così non fosse, il campo elettrico netto al di fuori la struttura attiva sarebbe nullo. Questo perché in una struttura a campo chiuso, i campi elettrici prodotti dai neuroni di quella struttura, si annullano a vicenda.

Come ultima condizione è necessario che l'andamento temporale dell'attività elettrica suscitata, cambi relativamente in modo lento in quanto il cuoio capelluto agisce come un filtro passa-basso ed è per questo motivo che l'EEG di superficie non include l'attività del cervello che avviene a frequenza elevata.[7]

I potenziali evocati riflettono cambiamenti sincroni di potenziali postsinaptici lenti che si verificano in un grande numero di neuroni corticali piramidali di un'area compatta della corteccia. Essi consistono in una breve deflessione monofasica incorporata nel normale EEG. Queste deflessioni sono caratterizzate dalla loro polarità, dalla latenza, dall'ampiezza del picco e dalla distribuzione sul cuoio capelluto.

I potenziali evocati possono essere rappresentati in diversi modi ma la rappresentazione più comune raffigura come variano i potenziali rilevati da un particolare punto del cuoio capelluto nel corso del tempo.

Al contrario di tutte le altre discipline, solitamente nell'elettroencefalogramma si rappresentano nella parte superiore i valori negativi e nella parte inferiore quelli positivi.

Per quanto riguarda la nomenclatura dei potenziali evocati, si è soliti porre come prima lettera P o N, per indicare se la componente è positiva o negativa. La prima lettera è seguita da un numero che indica la latenza del picco dell'onda (ad esempio N400 indica una componente negativa che ha picco a 400 ms) oppure la posizione del picco (ad esempio P2 indica il secondo picco positivo). Anche se questa è la nomenclatura usata, essa può creare confusione. Ad

esempio il termine P300 venne coniato perché stava ad indicare una forma d'onda positiva il cui picco era a 300 ms quando fu scoperta e questo termine viene ancora utilizzato negli studi attuali anche se la medesima onda ha picco solitamente tra i 350 e i 600 ms.

Per questo motivo alcuni preferiscono utilizzare la posizione del picco nella forma d'onda ma anche questo metodo può portare a confusione. Ad esempio il primo picco per uno stimolo uditivo è l'onda P1, rilevata dagli elettrodi posteriori con una latenza di circa 100 ms ma questa componente non è solitamente rilevabile dagli elettrodi anteriori, dove il primo picco si rileva solitamente dopo 200 ms. Questo picco positivo a 200 ms viene solitamente chiamato P2 perché è il secondo picco rilevato complessivamente anche se in realtà è il primo picco positivo registrato negli elettrodi anteriori.

Per nominare i picchi, anche la polarità può essere problematica, questo perché essa dipende da quale elettrodo viene utilizzato come sito attivo e quale come sito di riferimento.

Nonostante la nomenclatura abbia queste problematiche, solitamente non vi sono problemi a capire a quale picco ci si sta riferendo. [7], [8], [9]

1.2.1 ELABORAZIONE DEL SEGNALE

I potenziali evocati registrati sul cuoio capelluto comprendono il segnale di interesse ma anche del rumore, ovvero altra attività elettrica come ad esempio l'EEG spontaneo. Per poter identificare il potenziale che vogliamo rilevare è dunque necessario elaborare il segnale per aumentare il rapporto segnale-rumore.

La tecnica maggiormente utilizzata per elaborare il segnale è quella di mediarlo nel dominio del tempo. Questa tecnica consiste nel ripetere l'evento un certo numero di volte per poi dividere l'EEG misurato in epoche, ognuna centrata nell'evento di interesse, in modo tale da mediare tutte le epoche per ottenere una singola forma d'onda.

Questo metodo di elaborazione è basato su tre assunzioni: il segnale e il rumore si sommano linearmente per produrre la forma d'onda rilevata; il segnale di interesse è sempre lo stesso in ogni ripetizione; in ciascuna epoca le forme d'onda del rumore sono sufficientemente irregolari da poter essere considerate campioni indipendenti di un processo casuale.

Inoltre il rumore ideale è stazionario, ovvero diversi segmenti del rumore hanno una media e una varianza simile ed è indipendente di processo in processo. Facendo la media, il rumore ideale viene ridotto ad un valore che è direttamente proporzionale al valore quadratico medio del segnale originale ed inversamente proporzionale alla radice quadrata del numero di ripetizioni effettuate. Quindi mediando il segnale, il potenziale evocato rimane costante mentre il rumore diminuisce con ogni ripetizione dell'evento. [7], [8]

Il rumore di sottofondo però non soddisfa sempre le assunzioni elencate precedentemente, spesso, infatti, non è stazionario a causa di alcune ripetizioni dell'evento in cui il rumore ha un'ampiezza molto più elevata rispetto alla sua ampiezza solita. Per esempio alcune registrazioni possono contenere artefatti muscolari dovuti ad un movimento o ad una azione involontaria. Se questi artefatti compaiono raramente è preferibile rimuoverli dai campioni prima di mediarli in modo da migliorare il risultato ottenuto. Se invece questi artefatti compaiono spesso, possono essere considerati come parte del rumore di sottofondo ma è necessario aumentare il numero di ripetizioni mediate per poter ottenere un rapporto segnale-rumore adeguato.

Un altro problema è che il rumore potrebbe avere un andamento ritmico e quindi non essere indipendente in ciascuna epoca. Un modo per risolvere questo problema è di rendere casuale l'intervallo tra ogni stimolo, scegliendo tale intervallo in un range più grande del periodo dell'attività ritmica nel rumore. Un altro metodo è quello di usare un intervallo tra i vari stimoli che non sia un multiplo del periodo del rumore ritmico.

Come detto precedentemente, il rapporto segnale-rumore può essere aumentato aumentando il numero di ripetizioni, questo però può portare ad un cambiamento del potenziale dovuto a noia e abitudine. Questi cambiamenti distorcono la forma d'onda ottenuta dalla media e quindi contrastano qualsiasi miglioramento del rapporto segnale-rumore provocato dall'aumento del numero di prove. Il numero di ripetizioni può però essere aumentato senza aumentare la durata della registrazione, diminuendo l'intervallo tra i vari stimoli, ma questo metodo porta solitamente ad una diminuzione dell'ampiezza del segnale. È quindi necessario scegliere una frequenza degli stimoli tale da massimizzare l'efficienza della registrazione. [8]

CAPITOLO 2: CLASSIFICAZIONE DEI POTENZIALI EVOCATI

2.1 POTENZIALI EVOCATI COGNITIVI (P300)

La P300 è una componente positiva del potenziale evocato che assume il suo valore maggiore circa 300 ms dopo lo stimolo, anche se questo valore può variare fino a 900 ms in alcuni individui. La P300 viene considerata una componente endogena, in quanto dipende da come il cervello processa il contesto dello stimolo e dal livello d'attenzione. Questa deflessione positiva fu descritta per la prima volta nel 1965 in condizioni in cui i partecipanti dello studio erano incerti sulla natura dell'imminente stimolo, più recentemente invece, la P300 è stata studiata con dei paradigmi definiti "oddball".

La P300 è stata studiata in un'ampia gamma di disturbi neurologici e mentali e viene utilizzata su molti pazienti. Questo perché può essere eccitata con dei paradigmi molto semplici e consente di studiare processi cognitivi in assenza di una risposta comportamentale. Inoltre un cambiamento nell'ampiezza e nella topografia di quest'ultima potrebbe indicare cambiamenti cerebrali strutturali o funzionali e la sua latenza potrebbe rivelare altri tipi di deficit. [10]

2.1.1 TECNICHE DI STIMOLAZIONE

L'ampiezza della P300 viene influenzata dalla probabilità dello stimolo imposto, l'effetto di questa probabilità sulla P300 viene documentato utilizzando dei paradigmi definiti "oddball" e tre sono le principali procedure utilizzate. La prima consiste nel presentare uno stimolo target in assenza di altri tipi di stimolo mentre la seconda consiste nel presentare due tipi differenti di stimolo in una sequenza casuale in cui uno ricorre più frequentemente dell'altro. La terza procedura è simile alla seconda con l'aggiunta di un altro stimolo deviante che ricorre molto raramente che ha la funzione di distrarre l'attenzione del paziente (Figura 2.1).

Quando il soggetto è sottoposto a queste procedure gli viene chiesto di rispondere, ad esempio tenendone il conto mentalmente, solo agli stimoli target e di astenersi dal rispondere agli altri stimoli. [11], [12]

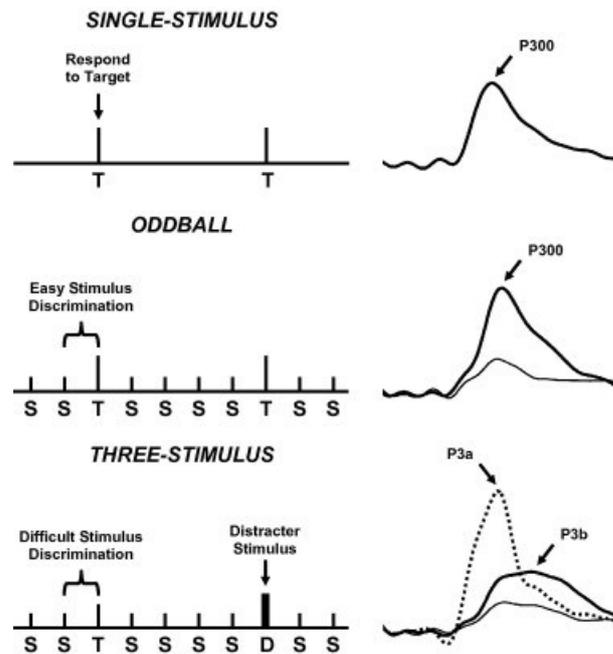


Figura 2.1 Illustrazione delle tre varianti del paradigma “oddball”. In cima la variante con solo lo stimolo target (T), in centro quella con stimoli target (T) e stimoli standard (S) e in basso la variante con stimolo target (T), stimolo standard (S) e stimolo deviante (D). Lo stimolo target suscita la P3b (P300) mentre lo stimolo D suscita la P3a. Figura adattata da [12].

Gli stimoli entrano nel sistema di elaborazione del cervello dove viene avviato un processo di confronto della memoria che verifica se lo stimolo corrente è lo stesso dello stimolo precedente o meno. Se non viene rilevato alcun cambiamento nell’attributo dello stimolo, viene mantenuto l’attuale modello mentale o “schema” del contesto dello stimolo e vengono registrati solo potenziale evocati sensoriali (ad esempio N100, P200, N200). Se lo stimolo in arrivo non è lo stesso e il soggetto pone la propria attenzione sullo stimolo target, la rappresentazione neurale dell’ambiente dello stimolo viene modificata o aggiornata, in modo tale che venga generato un potenziale P300 (Figura 2.2). [12]

CONTEXT UPDATING THEORY OF P300

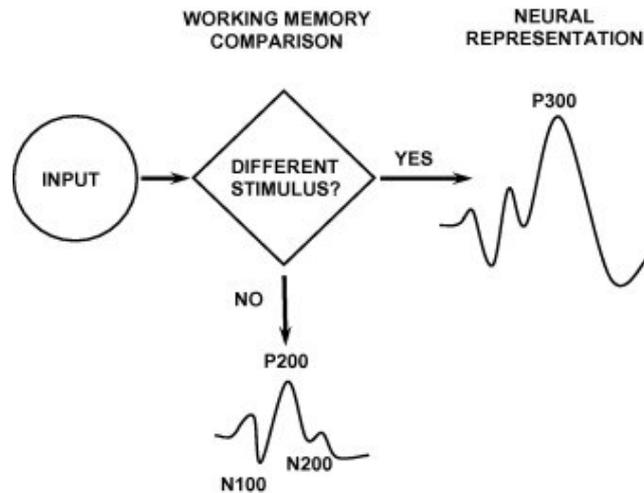


Figura 2.2 Modello teorico della generazione della P300. Il processo di confronto della memoria decide se lo stimolo in arrivo è lo stesso dello stimolo precedente. Se è diverso, la componente endogena P300 viene generata, il che riflette l'aggiornamento del modello neurale dell'ambiente dello stimolo. Figura adattata da [12].

2.1.2 CARATTERISTICHE DEL SEGNALE

Quando fu scoperta la P300 (o P3b), si pensava che questa fosse costituita da un'unica componente, ma in seguito degli studi dimostrarono che eventi di stimolo irrilevanti per il compito generavano una componente P300 (P3a) significativamente diversa rispetto a quella indotta da eventi designati come target. In particolare in uno studio vennero utilizzati singoli numeri (o lettere) come stimoli standard e target mentre vennero usati come stimoli irrilevanti dei pattern visivi che si verificavano raramente e inaspettatamente. La P300 suscitata da questi ultimi aveva una maggiore intensità nella zona frontale rispetto alla P300 generata da stimoli target, la quale mostrava un'intensità maggiore nella zona parietale. Questo risultato sta ad indicare che eventi nuovi ed inaspettati, vengono elaborati in modo diverso, almeno inizialmente, rispetto agli stimoli target. La particolare topografia della P3a è probabilmente dovuta al fatto che questi eventi inaspettati portano il paziente a cercare di orientarsi e questa funzione (l'orientamento) è strettamente legata al lobo frontale (Figura 2.3). [13]

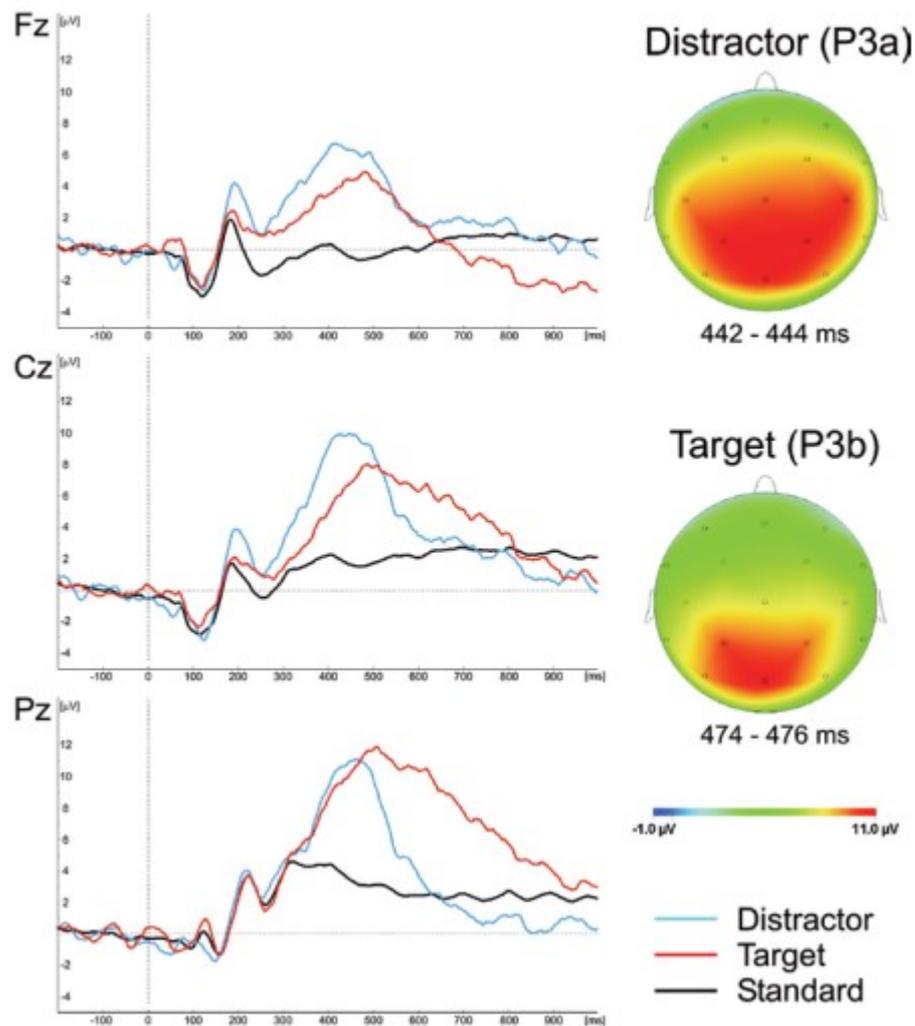


Figura 2.3 Ampiezza e topografia del segnale. Sulla sinistra i potenziali evocati misurati dagli elettrodi Fz, Cz, e Pz dei tre diversi tipi di stimolo (distractor, target e standard). Sulla destra è rappresentata la distribuzione del potenziale sul cuoio capelluto 442-444 e 474-476 ms dopo l'insorgenza dello stimolo (corrispondente alle rispettive latenze del picco) per gli stimoli distracter e target. Figura adattata da [10].

Per quanto riguarda l'ampiezza della componente P300, è stato dimostrato che questa è ridotta per stimoli relativamente rapidi, mentre gli stimoli target che si verificano ad intervalli più lunghi producono un'ampiezza massima della componente.

Si ritiene invece che la latenza della P300 stia ad indicare la velocità di classificazione dello stimolo, che è proporzionale al tempo necessario per rilevare e valutare uno stimolo target. Come l'ampiezza, anche la latenza cambia nelle diverse zone del cuoio capelluto ed in particolare è più breve nel lobo frontale e più lunga nella zona parietale. Le differenti latenze

misurabili in individui diversi sono associate alla velocità delle funzioni mentali di ciascun individuo e in particolare latenze più brevi sono legate a prestazioni cognitive superiori.

La latenza della componente P300 è però soggetta anche all'età, infatti questa diminuisce durante lo sviluppo del bambino ed aumenta con il normale invecchiamento. [12]

2.2 POTENZIALI EVOCATI VISIVI

I potenziali evocati visivi (VEPs) forniscono indicazioni di una conduzione anormale nel percorso visivo. Anomalie nella loro ampiezza e nella loro forma d'onda possono essere causate dalla perdita di assoni e misurandone la latenza è possibile individuare un aumento del tempo di conduzione del segnale dovuto ad esempio alla demielinizzazione. I potenziali evocati visivi sono quindi ampiamente utilizzati per il riconoscimento di malattie demielinizzanti, della neurite ottica e di altre neuropatie ottiche. [14]

Il periodo di tempo analizzato è solitamente tra 200 e 500 ms dopo l'inizio di ciascun stimolo visivo. Quando i neonati vengono sottoposti a questi test, il tempo di analisi deve essere però più lungo (almeno 300 ms) perché i picchi dei potenziali evocati visivi hanno solitamente latenza più lunga durante la maturazione iniziale di un bambino.

Vi sono tre tipi di stimolo utilizzati nella rilevazione dei potenziali evocati visivi: il primo utilizza una scacchiera che inverte il suo pattern (pattern-reversal stimuli), il secondo utilizza anch'esso una scacchiera che però non è sempre fissa sullo schermo ma viene alternata ad uno sfondo grigio (pattern onset/offset stimuli), mentre il terzo utilizza un flash.

Lo stimolo più utilizzato è il primo in quanto è il più affidabile e garantisce una migliore distinzione tra i casi patologici e quelli sani, questo perché la forma d'onda causata da questo stimolo è molto simile tra i vari individui rendendo il confronto più semplice.

Questo metodo però richiede la collaborazione del paziente e non può essere utilizzato in neonati o adulti che non riescono a mettere a fuoco o che semplicemente non possono capire le istruzioni e in questi casi viene utilizzato un flash per stimolare il paziente. [14], [15]

Per la stimolazione pattern-reversal, la scacchiera inverte rapidamente i suoi colori (il bianco diventa nero e il nero diventa bianco) senza alcun cambiamento complessivo nella luminosità dello schermo e per fare ciò è necessario che siano presenti lo stesso numero di caselle nere e bianche. Una tipica forma d'onda ottenuta con questo tipo di stimolazione è costituita dai picchi N75, P100 e N135 e la misura standard dell'ampiezza del potenziale evocato visivo è l'altezza del picco P100 a partire dal picco precedente (N75). Il picco P100 mostra una variazione

relativamente piccola tra diversi soggetti, una differenza interoculare minima nello stesso soggetto e una variazione minima in misurazioni ripetute nel tempo (Figura 2.4).

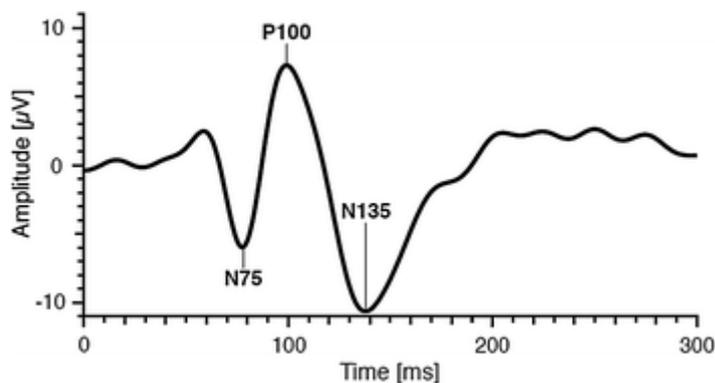


Figura 2.4 Tipico potenziale evocato visivo ottenuto utilizzando un pattern reversal. Figura adattata da [16].

In una stimolazione onset/offset la scacchiera viene cambiata improvvisamente con uno sfondo grigio e la luminosità dello sfondo diffuso e della scacchiera deve essere identica e senza alcuna variazione durante la transizione. La scacchiera deve rimanere fissa per 200 ms separati da 400 ms di sfondo diffuso, in modo tale che la forma d'onda all'insorgenza del pattern non sia contaminata dalla risposta di offset.

Con questo tipo di stimolazione i potenziali evocati rilevati mostrano una maggiore variabilità tra i vari soggetti. I VEPs originati da questo tipo di stimolo consistono tipicamente in tre picchi principali negli adulti: un picco positivo a circa 75 ms, un picco negativo a 125 ms e un picco positivo a 150 ms (Figura 2.5).

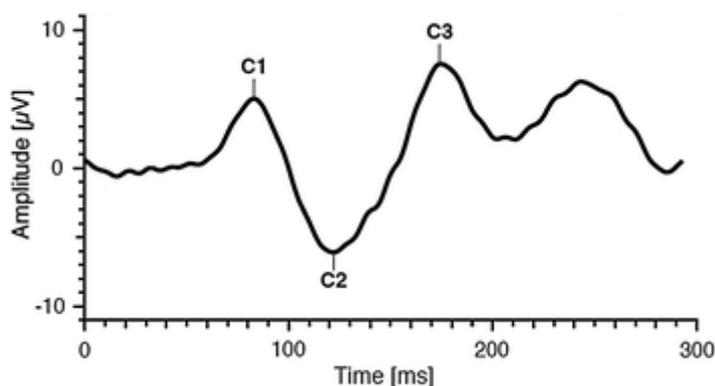


Figura 2.5 Tipico potenziale evocato visivo ottenuto utilizzando un pattern onset/offset. Figura adattata da [16].

La stimolazione mediante flash è ottenuta usando un flash molto breve (meno di 5 ms) in una stanza poco illuminata. I VEPs rilevati con questo metodo sono più variabili rispetto a quelli rilevabili con gli altri due metodi ma solitamente sono simili tra i due occhi dello stesso soggetto. Questo tipo di potenziali possono fornire informazioni cliniche utili a complemento di quelle fornite dai VEPs misurabili con i due metodi precedenti (Figura 2.6). [16]

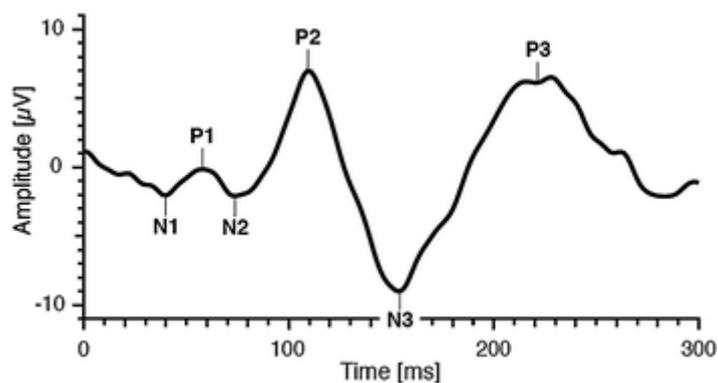


Figura 2.6 Tipico potenziale evocato visivo ottenuto utilizzando una stimolazione mediante flash. Figura adattata da [16].

2.3 POTENZIALI EVOCATI UDITIVI

I potenziali evocati uditivi (AEPs) sono classificati in potenziali transitori e potenziali stazionari. Quelli transitori si osservano quando la velocità di erogazione dello stimolo è abbastanza lenta da far svanire la risposta prima dello stimolo successivo mentre quelli stazionari si osservano quando la velocità di erogazione dello stimolo è abbastanza veloce da causare la sovrapposizione delle singole risposte transitorie. Le risposte transitorie sono classificate in base alla loro latenza come risposte veloci (6-10 ms), medie (10-50 ms), lente (50-250 ms) e tardive (più di 250 ms).

Gli stimoli utilizzati per la rilevazione di potenziali evocati uditivi sono solitamente dei clic, questi stimoli devono essere erogati ad una intensità superiore al livello uditivo ma non devono essere così forti da risultare sgradevoli per i soggetti svegli.

La posizione sul cuoio capelluto in cui l'ampiezza dell'AEP è maggiore è solitamente la posizione Cz, ma anche le posizioni anteriori a questa (ad esempio FPz) sono buone sedi per il rilevamento del segnale e hanno il vantaggio di avere un'applicazione più facile dell'elettrodo dovuta alla mancanza di capelli in quella zona. [17]

La risposta uditiva del tronco encefalico (ABR) comprende la porzione iniziale (0-12 ms) dei potenziali evocati uditivi ed è composta da una serie di picchi noti come onde di Jewett, questi

picchi sono normalmente indicati utilizzando i numeri romani I-VII. L'importanza della forma d'onda ABR è che non richiede alcuna attenzione o risposta di feedback da parte del soggetto in prova. I segnali ABR sono utilizzati per la diagnosi e la localizzazione di patologie che colpiscono le vie del tronco encefalico e sono ampiamente utilizzati per testare la funzione uditiva. Essi sono utilizzati per la valutazione obiettiva dell'udito nei neonati e nei bambini piccoli quando i test comportamentali non sono affidabili. L'interpretazione del segnale ABR comporta solitamente la misurazione della latenza assoluta dei tre picchi più prominenti (I, III, V) e delle loro latenze inter-picco relative (IPL), che possono fornire una localizzazione anatomica delle lesioni. La conduzione attraverso l'ottavo nervo e il tronco encefalico caudale è rappresentata ad esempio dalla latenza tra i picchi I-III, mentre l'IPL III-V rappresenta probabilmente la trasmissione attraverso il tronco encefalico rostrale e il mesencefalo (Figura 2.7). [14], [18], [19]

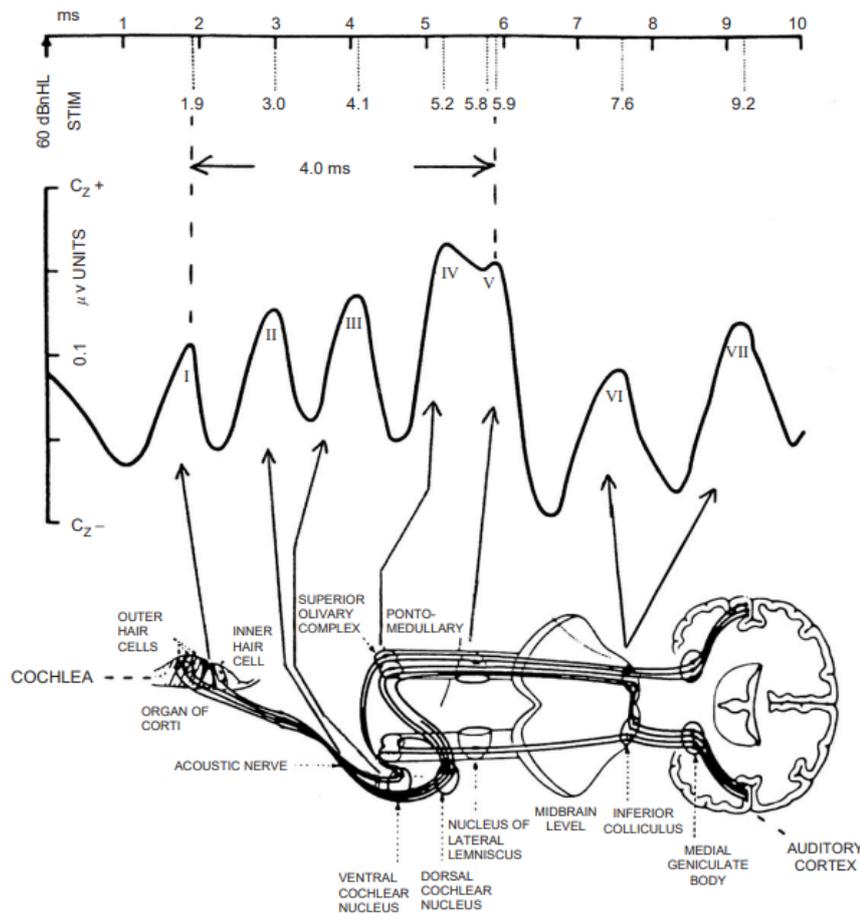


Figura 2.7 Caratteristiche e origini della risposta uditiva del tronco encefalico (ABR). Figura adattata da [19].

I potenziali evocati uditivi a latenza media (MLAEPs) sono i potenziali evocati più utilizzati per misurare l'effetto anestetico, questo perché, con l'aumentare del livello di anestetico, le ampiezze dei picchi diminuiscono e le latenze aumentano.

Questo tipo di potenziale evocato è costituito da tre picchi principali: Na, Pa e Nb con una latenza, in soggetti svegli, rispettivamente di 15-20, 25-30 e 40 millisecondi e a volte è possibile individuare una seconda componente positiva, indicata con il simbolo Pb.

Le evidenze disponibili suggeriscono che il picco Na ha origine dalle strutture mesencefaliche e che il picco Pa deriva sia dalla corteccia uditiva che da fonti sottocorticali. Altri studi suggeriscono che il picco Nb deriva da sorgenti nella corteccia uditiva o nel mesencefalo (Figura 2.8). [17], [20]

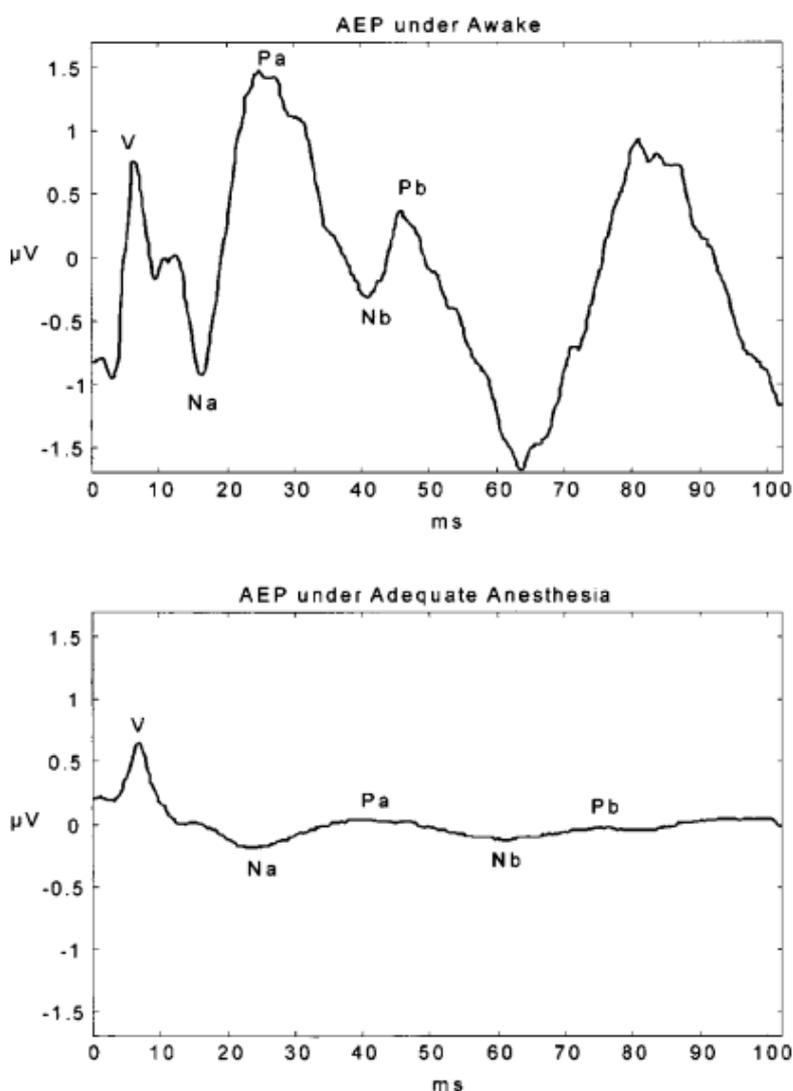


Figura 2.8 Potenziali evocati uditivi rilevati in un paziente in stato di veglia e in stato di anestesia. Il picco V appartiene ai potenziali del tronco encefalico mentre Na, Pa, Nb e Pb appartengono ai potenziali evocati uditivi a latenza media (MLAEPs). Figura adattata da [20].

2.4 POTENZIALI EVOCATI SOMATOSENSORIALI

Il sistema somatosensoriale è costituito da due parti principali: il sistema colonna dorsale-lemnisco e il sistema spinotalamico. Il primo è coinvolto nella meccanorecezione che comprende il riconoscimento tattile degli oggetti, la localizzazione del contatto cutaneo e il rilevamento delle vibrazioni e della texture. Questo sistema partecipa anche alla propiocezione che riguarda il posizionamento delle articolazioni, il movimento e la forza. Il sistema spinotalamico svolge un ruolo importante nella percezione sensoriale e trasmette informazioni relative a diverse sensazioni: termorecezione (percezione del caldo e del freddo), nocicezione (percezione del dolore e rilevamento di danno ai tessuti) e viscerorecezione (percezione delle sensazioni viscerali).

Oltre a questi due sistemi principali, sono stati suggeriti altri percorsi coinvolti nella mediazione delle funzioni somatosensoriali: il tratto spinocerebellare (coinvolto nella propiocezione degli arti inferiori), il percorso della colonna dorsale post-sinaptica (associato al dolore negli organi pelvici) e il nervo vago (coinvolto nella percezione di sensazioni viscerali non dolorose).

Le tecniche standard dei potenziali evocati somatosensoriali (SEPs) valutano esclusivamente la funzione del sistema colonna dorsale-lemnisco, la presenza di anomalie nei SEP fornisce quindi una buona evidenza di un danno al sistema somatosensoriale ma risultati normali dei potenziali evocati somatosensoriali non escludono un danno al sistema spinotalamico. [21]

Possono essere generate delle risposte rilevabili utilizzando stimoli elettrici, meccanici, termici o ad aria compressa ma solitamente nell'ambito clinico si utilizzano principalmente stimoli elettrici, poiché generano potenziali d'azione sincroni e facilmente controllabili. Lo stimolo è solitamente costituito da una scarica elettrica breve applicata sulla pelle, con un inizio e una fine improvvisi. Per quanto riguarda l'intensità degli impulsi, le risposte evocate raggiungono la loro massima ampiezza quando l'intensità dello stimolo è tra le tre e le quattro volte superiore alla soglia sensoriale, che corrisponde ad un valore leggermente superiore alla soglia motoria. Lo stimolo viene applicato ai nervi periferici e questo provoca la stimolazione delle fibre spesse che compongono questi ultimi, l'attività innescata in queste fibre entra nel sistema nervoso centrale e raggiunge alla fine del suo percorso le aree primarie della corteccia cerebrale. Le risposte rilevabili sono costituite da diverse componenti, ciascuna correlata ad un punto del percorso svolto dallo stimolo.

In neurologia clinica, i nervi che vengono stimolati sono solitamente il nervo mediano e il nervo tibiale rispettivamente negli arti superiori e inferiori, anche se possono essere studiati anche altri nervi (Figura 2.9). [22]

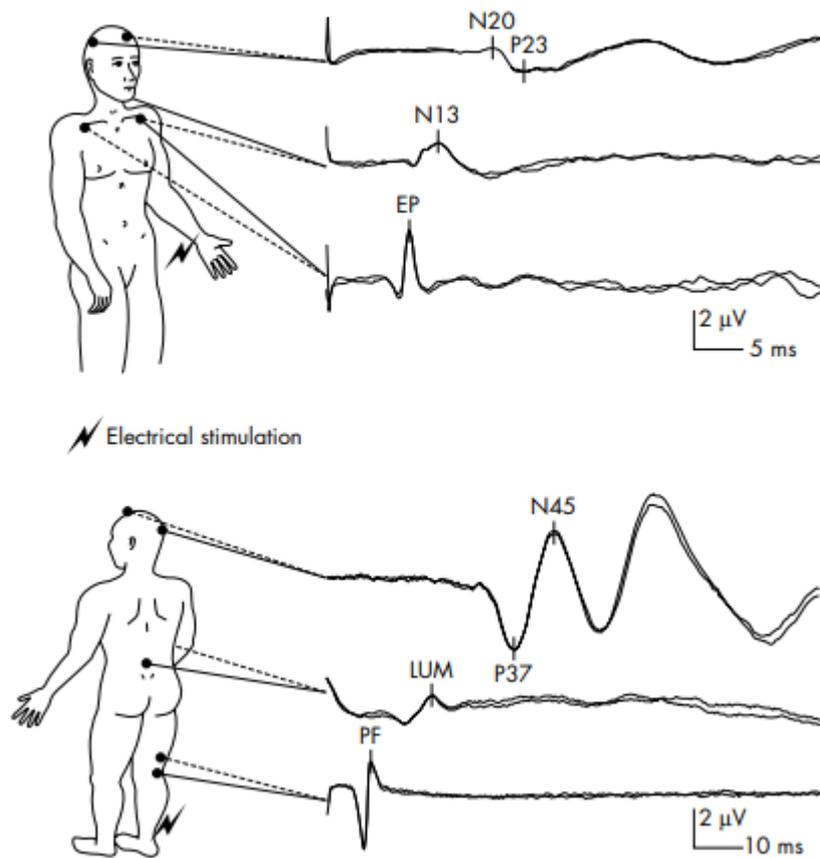


Figura 2.9 Stimolazione per il rilevamento di potenziali somatosensoriali. La figura mostra il posizionamento degli elettrodi e il punto di stimolazione (nervo mediano nella figura in cima e nervo tibiale nella figura in basso) per la rilevazione dei potenziali evocati somatosensoriali. Sono inoltre raffigurate le forme d'onda rilevate da ciascuna coppia di elettrodi. Figura adattata da [14].

CAPITOLO 3: POTENZIALI EVOCATI COGNITIVI IN PAZIENTI AFFETTI DA PARKINSON

3.1 DISTURBI COGNITIVI NEL PARKINSON

Il Parkinson è il disturbo del movimento maggiormente diffuso e la seconda malattia neurodegenerativa più comune dopo l'Alzheimer. Le caratteristiche neuropatologiche del Parkinson sono la perdita neuronale nella substantia nigra, che causa deficit dopaminergico striatale, e l'accumulo di α -sinucleina nelle inclusioni intraneuronali. Moltissimi altri meccanismi e disfunzioni svolgono un ruolo nella patogenesi del Parkinson, tra cui lo stress ossidativo, i mitocondri disfunzionali, lo squilibrio cellulare di calcio, la neuroinfiammazione ed altri deficit dei neurotrasmettitori.

Oltre alle sue caratteristiche motorie principali, come la bradicinesia (lentezza dei movimenti), la rigidità e il tremore a riposo, la malattia del Parkinson è associata ad uno spettro eterogeneo di sintomi non motori che contribuiscono notevolmente al peso complessivo della malattia. Il deterioramento cognitivo è fino a sei volte più comune negli individui affetti da Parkinson rispetto alla popolazione sana ed è una delle più importanti manifestazioni non motorie della malattia. Questo deterioramento può influenzare gravemente la qualità della vita del paziente ed è stato dimostrato che ha conseguenze economiche sostanziali e anche superiori ai sintomi motori anche nelle fasi iniziali della malattia, rappresentando così un'alta priorità sia per i pazienti sia per chi se ne prende cura. I pazienti affetti da Parkinson possono essere soggetti a diversi livelli di deterioramento cognitivo, dal disturbo cognitivo soggettivo (SCD) e disturbo cognitivo lieve (PD-MCI) fino alla demenza (PD-D).

Nonostante l'aumento della ricerca negli ultimi due decenni, la conoscenza e il trattamento dei disturbi cognitivi del Parkinson sono molto indietro rispetto alla conoscenza e al trattamento delle sue caratteristiche motorie. Sono necessari sforzi continui per una migliore comprensione di questa complessa caratteristica del Parkinson, in particolare perché non esiste un trattamento per prevenire o ritardare il declino cognitivo, nessun trattamento efficace per il disturbo cognitivo lieve e un solo trattamento approvato (inibitori della colinesterasi) per la demenza nel Parkinson. [23]

3.1.1 DISTURBO COGNITIVO LIEVE E DEMENZA

La demenza colpisce circa il 50% dei pazienti affetti da Parkinson entro dieci anni dalla diagnosi, ma le tempistiche e la gravità della malattia variano notevolmente da individuo a

individuo. Identificare i pazienti a rischio di demenza e quelli nelle prime fasi di coinvolgimento cognitivo è importante per tre motivi principali. Per prima cosa, l'intervento precoce per rallentare o prevenire la demenza nel Parkinson sta diventando una prospettiva realistica poiché stanno emergendo nuovi trattamenti modificanti la malattia del Parkinson. Inoltre la diagnosi precoce di declino cognitivo offre la speranza di informazioni prognostiche, le quali permettono all'individuo interessato di pianificare al meglio il proprio futuro e consentono di pianificare le esigenze sanitarie e sociali della popolazione. Infine, l'individuazione delle prime caratteristiche del coinvolgimento cognitivo può fornire informazioni sui meccanismi alla base della progressione della malattia, portando all'individuazione di nuovi approcci terapeutici.

I deficit cognitivi sono comuni nel Parkinson anche negli stadi iniziali della malattia e si è potuto vedere che esiste uno stadio intermedio tra la normale cognizione e la demenza, il quale viene definito disturbo cognitivo lieve (PD-MCI). In ambito clinico, questo termine viene applicato ai pazienti con Parkinson che presentano disturbo cognitivi e i cui esami neuropsicologici confermano i deficit, ma in cui i criteri per la PDD non possono essere soddisfatti.

Studi epidemiologici riportano la presenza di disturbo cognitivo lieve nel 25-50% dei pazienti affetti da Parkinson e si stima che al momento della diagnosi raggiunga il 20-42%. Il PD-MCI è un disturbo eterogeneo e coinvolge diversi domini cognitivi, solitamente però, quando è coinvolto un solo dominio cognitivo, questo è per lo più un sottotipo non amnestico (non riguardante la memoria). Sono stati descritti anche sottotipi con deficit nell'attenzione, nella memoria, nella funzione esecutiva e solitamente questi coinvolgono più domini.

Solitamente il PD-MCI predice lo sviluppo della demenza anche se in alcuni studi è stato mostrato che una parte dei pazienti affetti da PD-MCI può tornare alla cognizione normale. In uno studio è stato riportato che il tasso di conversione da PD-MCI a PDD, dopo quattro anni, è del 62% molto più alto rispetto al tasso di conversione da Parkinson senza nessun disturbo cognitivo a PDD, il quale è del 20%. [24]

A causa delle differenze nei criteri diagnostici e nella metodologia, i valori epidemiologici relativi alla PDD tendono a variare notevolmente. Studi sulla popolazione mostrano che la demenza colpisce circa il 30-40% degli individui, ma le cifre variano dal 10 all'80% nei pazienti affetti da Parkinson.

Sono stati proposti diversi fattori di rischio per la PDD, tra cui alcune caratteristiche motorie predominanti come la rigidità e instabilità nel cammino, studi clinicopatologici hanno infatti dimostrato che la demenza è più comune nei pazienti con Parkinson che mostrano rigidità rispetto a quelli che mostrano tremore.

I pazienti affetti da PDD mostrano numerosi deficit: compromissione della memoria a breve termine, deficit dell'attenzione ed inoltre la percezione visiva, il movimento spaziale e la percezione della forma di un oggetto sono globalmente più compromesse.

Le allucinazioni sono un altro sintomo molto comune, ne sono soggetti infatti il 45-65% dei pazienti con PDD e si verificano di solito nella modalità percettiva visiva, solitamente le allucinazioni consistono in immagini in movimento complesse e ben formate, spesso colorate e con la presenza di persone e animali. [25]

3.1.2 CORRELAZIONE TRA NEUROTRASMETTITORI E DISTURBI COGNITIVI

La disfunzione di diversi sistemi di neurotrasmettitori e nuclei del tronco cerebrale è stata implicata nel PD-MCI e nella PDD, questi includono: acetilcolina, dopamina e noradrenalina. La proporzione con cui ogni sistema neurotrasmettitore genera uno specifico sintomo è difficile da definire, poiché le proiezioni assonali remote e vicine raggiungono numerose e diverse regioni cerebrali. Anche se la relazione tra deficit di neurotrasmettitori e disfunzioni cognitive selettive rimane teorica, la comprensione di questi meccanismi può avere implicazioni terapeutiche potenziali. [26]

Per definizione, tutti i pazienti affetti da Parkinson hanno una perdita, da moderata a grave, di neuroni dopaminergici nel percorso di proiezione nigrostriatale. Nei pazienti affetti da disturbo cognitivo lieve, rispetto a quelli senza deficit cognitivi, vi è una degenerazione più diffusa dei terminali dopaminergici nello striato, in particolare la denervazione dei terminali dopaminergici nel nucleo caudato dorsale associativo. Tuttavia, nei pazienti con PD-MCI si può osservare una relativa conservazione di altri sistemi dopaminergici nel cervello, mentre i pazienti affetti da demenza hanno una notevole perdita del sistema dopaminergico laterale nelle regioni corticali, frontali, parietali e temporali (Figura 3.1). Negli individui sani, la modulazione della dopamina corticale può potenziare la memoria di lavoro così come il processamento visuospatiale e attentivo e promuove lo sforzo cognitivo, suggerendo un ruolo chiave per la dopamina nella funzione cognitiva.

I pazienti non trattati che iniziano la sostituzione dopaminergica mostrano un miglioramento transitorio di diciotto mesi nella memoria di lavoro e nelle attività che coinvolgono i circuiti frontali. È ben noto un effetto cognitivo acuto della somministrazione di levodopa sulle funzioni esecutive e sulla memoria di lavoro ed è direttamente influenzato dalla sua farmacocinetica, parallelamente alle fluttuazioni dei livelli sierici del farmaco. Inoltre, nei pazienti affetti da

Parkinson, è ben documentato un deficit nell'alternare l'attenzione tra diversi compiti e questo migliora con la sostituzione dopaminergica e riappare al ritiro del trattamento. [23], [26]

Per quanto riguarda la noradrenalina, questa è sintetizzata in neuroni nel locus coeruleus, i quali, nell'essere umano, producono un pigmento di neuromelanina come sottoprodotto. Questi neuroni promuovono la veglia e l'eccitazione e sono coinvolti nel rilevamento del segnale sensoriale e nella modulazione di vari aspetti cognitivi, in particolare nell'attenzione, nella flessibilità comportamentale, nella memoria a breve e lungo termine. Due aree di densa innervazione noradrenergica che originano dal locus coeruleus, la corteccia frontale e l'ippocampo, sono particolarmente importanti per i comportamenti cognitivi.

Alla prima diagnosi di Parkinson, si osserva un'associazione tra una riduzione del segnale, ottenuto mediante risonanza magnetica, sensibile alla neuromelanina nel locus e la presenza di disturbo cognitivo lieve (PD-MCI) (Figura 3.1). [23]

I neuroni colinergici del prosencefalo basale sono la principale fonte di innervazione colinergica per la neocorteccia, l'ippocampo e l'amigdala. Questi neuroni forniscono un controllo importante sulle dinamiche circuitali alla base del processamento cognitivo, in particolare l'attenzione e le funzioni esecutive e di memoria. Nei pazienti appena diagnosticati con il morbo di Parkinson e in quelli più avanti nella malattia, una riduzione del volume e della densità della regione colinergica del prosencefalo basale e delle sue proiezioni verso la neocorteccia, l'ippocampo e l'amigdala è associata a un declino cognitivo nel corso di un periodo di due anni ed è predittiva di un declino cognitivo in coloro che non presentano disturbi cognitivi, nel corso di cinque anni. In termini di disfunzione della memoria, la perdita delle proiezioni colinergiche del prosencefalo basale all'ippocampo è correlata ai deficit di memoria e alla conversione in PDD (Figura 3.1). [23]

Anche se la perdita di neuroni serotoninergici del tronco encefalico si verifica in fase preclinica e prima della perdita di neuroni dopaminergici nel Parkinson, non c'è una relazione chiara tra la degenerazione dei neuroni serotoninergici e il declino cognitivo. La degenerazione dei neuroni serotoninergici nella malattia del Parkinson è legata a caratteristiche motorie e ad altre caratteristiche non motorie come la disfunzione del sonno, la depressione e l'ansia. Il sistema serotoninergico è costantemente implicato nei disturbi dell'umore e nelle psicosi, le allucinazioni visive sono infatti molto comuni tra i pazienti affetti da Parkinson e sono più frequenti negli stadi avanzati. [23], [26]

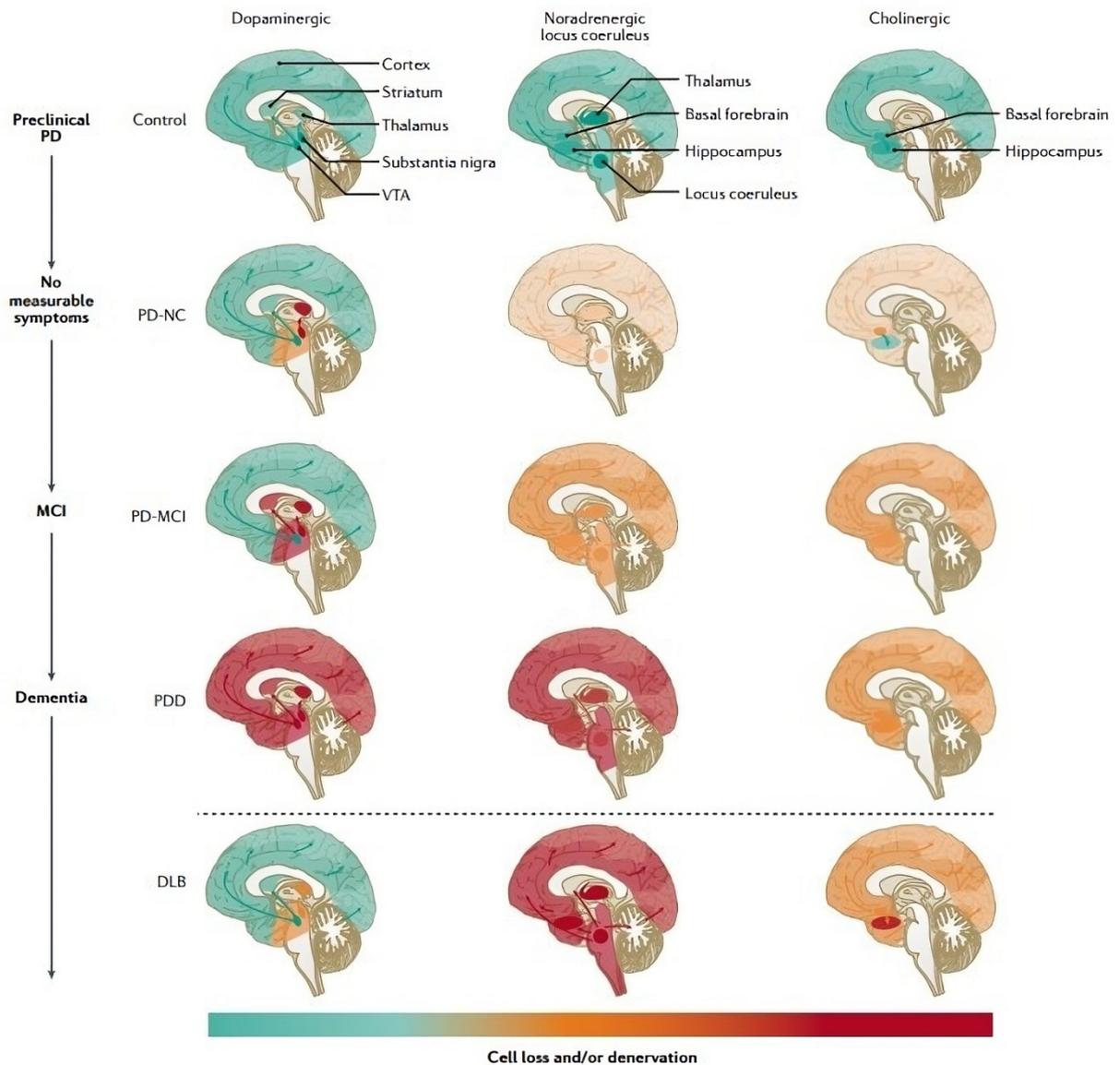


Figura 3.1 Deficit di neurotrasmettitori associati al declino cognitivo nel Parkinson e demenza a corpi di Lewy (DLB). Il deficit dopaminergico è diffuso inizialmente nel nucleo caudato nel PD-MCI, per poi progredire nella regione limbica e neocorticale del cervello nel PDD, nel DLB i deficit dopaminergici sono invece più limitati e meno gravi. Per quanto riguarda la noradrenalina, analogamente alla dopamina, si riscontrano deficit di questo neurotrasmettitore già nella malattia del Parkinson con cognizione normale (PD-NC), ma deficit noradrenergici diffusi si riscontrano progressivamente con l'aumentare della gravità del deterioramento cognitivo nel Parkinson. Allo stesso modo, vi sono deficit colinergici diffusi nel PD-NC, ma l'aumento dei deficit che colpiscono l'ippocampo si verifica con l'aumentare della gravità del declino cognitivo. Figura adattata da [23].

3.1.3 CRITERI DI DIAGNOSI

La PD-MCI è una sindrome definita da criteri clinici, cognitivi e funzionali. I criteri proposti dal gruppo di lavoro della Movement Disorder Society (MDS) sono basati su criteri di diagnosi già esistenti del disturbo cognitivo lieve, ma modificati per affrontare questioni specifiche relative al Parkinson. Questi criteri sono stati progettati per essere coerenti con i criteri proposti per la PDD e consentire quindi un passaggio tra le categorie di normale funzione cognitiva, PD-MCI e PDD. I criteri proposti per il PD-MCI utilizzano uno schema operativo a due livelli a seconda della completezza dei test neuropsicologici utilizzati e per questo i due livelli differiscono per quanto riguarda il metodo di valutazione e il livello di certezza diagnostica.

La MDS ha riportato alcuni criteri che escludono la presenza del PD-MCI, tra questi vi sono: la presenza di PDD diagnosticato, altre spiegazioni per il declino cognitivo (ad esempio, ictus, depressione, trauma cranico e altri) e altre condizioni associate al Parkinson (psicosi, compromissione motoria, depressione e altro) che, secondo l'opinione del medico, possono influenzare significativamente i test cognitivi.

Tra i criteri di inclusione vi sono invece: la diagnosi del morbo di Parkinson e un declino graduale delle capacità cognitive riportato dal paziente o ad un familiare o dal medico. Inoltre i deficit cognitivi devono essere rilevati da dei test e questi deficit non devono interferire significativamente con l'indipendenza dell'individuo. [27]

Come detto precedentemente vi sono due livelli di diagnosi del PD-MCI, il livello I (valutazione abbreviata) e il livello II (valutazione approfondita) e il primo fornisce una minore certezza diagnostica rispetto al secondo. Per ottenere una diagnosi di PD-MCI di livello I è necessario mostrare una compromissione su una scala di abilità cognitive globali mediante dei test come ad esempio il MoCA o una compromissione di almeno due test quando viene eseguita una batteria limitata di test neuropsicologici (solo un test per dominio cognitivo o test che valutano meno di cinque domini cognitivi). I domini cognitivi rilevanti per la diagnosi di PD-MCI sono attenzione e memoria di lavoro, nonché le funzioni esecutive, linguistiche, di memoria e visuospatiali.

Per la diagnosi di PD-MCI di livello II, il gruppo di lavoro della Movement Disorder Society raccomanda di effettuare almeno due test per ciascuno dei cinque domini cognitivi elencati precedentemente e per poter diagnosticare il disturbo è necessario che vi sia un deterioramento su almeno due test, o all'interno di un singolo dominio cognitivo o tra diversi domini. L'utilizzo di due test per ciascun dominio cognitivo (almeno dieci test) permette di volgere l'attenzione su tutti i domini allo stesso modo, aumentando quindi il livello di certezza diagnostica. [27]

La Movement Disorder Society, prima di definire i criteri diagnostici per il PD-MCI, aveva già, qualche anno prima, individuato alcuni criteri per la diagnosi del PDD. Prima di esporre questi criteri è però necessario descrivere alcune caratteristiche della demenza nel Parkinson (caratteristiche principali e caratteristiche cliniche associate), le quali verranno poi utilizzate per definirli. Le caratteristiche principali sono la diagnosi di Parkinson secondo i criteri della Queen Square Brain Bank, una compromissione in più di un dominio cognitivo, un declino cognitivo rispetto al livello premorbo e deficit abbastanza gravi da compromettere la vita quotidiana, indipendentemente dai sintomi motori. Le caratteristiche cliniche associate si dividono invece in caratteristiche cognitive e comportamentali, le seconde comprendono l'apatia, cambiamenti nella personalità e nell'umore, allucinazioni (per lo più visive), deliri ed eccessiva sonnolenza. Le prime comprendono invece scarse prestazioni nei compiti che richiedono attenzione, funzioni esecutive compromesse, alterazione della velocità mentale (bradifrenia), compromissione delle funzioni visuo-spaziali e della memoria specialmente nel ricordo di eventi recenti o in compiti che richiedono l'apprendimento di nuovo materiale, per quanto riguarda il linguaggio, questo non viene compromesso ma vi possono essere delle difficoltà nella comprensione di frasi complesse.

Vengono poi indicate dalla Movement Disorder Society alcune caratteristiche che non escludono la PDD ma che ne rendono difficile la diagnosi: la coesistenza di qualsiasi altra anomalia che potrebbe di per sé causare deterioramento cognitivo, ma giudicata non essere la causa della demenza come ad esempio la presenza di una malattia vascolare rilevata mediante imaging e la mancata conoscenza dell'intervallo di tempo tra lo sviluppo dei sintomi motori e cognitivi.

Le caratteristiche sopra elencate vengono utilizzate per definire i criteri di diagnosi di probabile PDD e possibile PDD, per entrambi è necessario che il paziente presenti quelle che abbiamo definito come caratteristiche principali ed inoltre il paziente non deve presentare sintomi che suggeriscano altre malattie come causa del disturbo cognitivo in quanto rendono impossibile diagnosticare in modo efficace la PDD. [28]

Per la diagnosi di probabile PDD il paziente deve mostrare un profilo tipico di deficit cognitivi, il quale comprende la compromissione in almeno due dei quattro domini cognitivi principali (compromissione dell'attenzione, delle funzioni esecutive, delle funzioni visuo-spaziali e della memoria), inoltre la presenza di almeno uno dei sintomi comportamentali indicati precedentemente supporta la diagnosi. È inoltre necessario che il paziente non presenti nessuna delle due caratteristiche, riportate sopra, che rendono difficile la diagnosi di PDD.

Per la diagnosi di possibile PDD il paziente deve invece mostrare un profilo atipico di deterioramento cognitivo in uno o più domini come l'afasia (perdita della capacità di comporre e comprendere il linguaggio) e i sintomi comportamentali possono essere presenti o meno. Inoltre a differenza della probabile PDD, in questo caso possono essere presenti quelle caratteristiche che rendono difficile la diagnosi. [28]

3.2 AMPIEZZA DELLA P300 COME INDICATORE DI DISTURBI COGNITIVI

La demenza nei pazienti affetti da Parkinson riduce l'aspettativa di vita del paziente e attualmente non vi sono dei trattamenti efficaci per tale disturbo. Per questo motivo, l'individuazione dei pazienti che potrebbero sviluppare la demenza, ovvero l'identificazione di nuovi indicatori di declino cognitivo, è importante per l'individuazione di possibili opzioni terapeutiche. Sono state fatte numerose ricerche in pazienti affetti da Parkinson, basate principalmente sull'analisi dell'EEG spontaneo e dei potenziali evocati. Nello studio condotto da B. Güntekin "Cognitive impairment in Parkinson's disease is reflected with gradual decrease of EEG Delta responses during auditory discrimination" [29] sono state analizzate le risposte evocate delta rilevate dopo la presentazione di particolari stimoli uditivi. In tale studio sono state confrontate le risposte evocate di diversi individui affetti da Parkinson per vedere come tali risposte cambiavano in pazienti con disturbo cognitivo lieve e con demenza. Lo scopo di tale ricerca è di dimostrare che parallelamente al declino delle funzioni cognitive vi è un declino delle risposte evocate delta e che quindi queste potrebbero essere un potenziale indicatore di disturbi cognitivi nel Parkinson.

Hanno partecipato allo studio dodici pazienti affetti da Parkinson senza alcun deficit cognitivo, dieci pazienti affetti da PD-MCI, dieci pazienti affetti da PDD e sedici individui sani e tutti i pazienti con morbo di Parkinson sono stati valutati circa un'ora dopo la loro dose mattutina di levodopa. La valutazione dello stato cognitivo dei pazienti e la diagnosi di disturbo cognitivo lieve e demenza sono state eseguite mediante test neuropsicometrici, secondo i criteri stabiliti dalla Movement Disorder Society.

Ai partecipanti sono stati presentati due tipi diversi di stimolo: stimoli uditivi semplici ed un paradigma oddball uditivo. Per quanto riguarda gli stimoli uditivi semplici, questi erano dei toni di 80 dB e frequenza 1500 Hz, per un totale di 60 stimoli. Nel paradigma oddball erano invece presenti due tipi di stimolo, lo stimolo target a 80 dB e 1600 Hz e lo stimolo standard a 1500

Hz per un totale di 120 stimoli (40 target e 80 stimoli standard) ed in questo caso era stato richiesto ai soggetti di contare gli stimoli target. Durante questo studio si è notato che con l'aumentare dei disturbi cognitivi, i pazienti affetti da Parkinson commettevano più errori nell'identificazione degli stimoli target e gran parte dei pazienti con PDD non sono riusciti a contare gli stimoli correttamente.

Tutte le prove con artefatti muscolari, movimenti oculari e artefatti dovuti al battito delle palpebre sono state respinte ed in seguito l'EEG rilevato è stato segmentato per una durata di 1000 ms prima e dopo lo stimolo. Le epoche ottenute sono poi state mediate per ottenere i potenziali evocati per ogni stimolo, per ogni elettrodo e per ogni soggetto. Infine i potenziali evocati sono stati filtrati digitalmente con una banda di 0,5-3,5 Hz per poter analizzare le risposte delta.

Confrontando i potenziali evocati dei diversi gruppi è stato riscontrato che le risposte delta diminuivano gradualmente con l'aggravarsi del disturbo cognitivo e che, durante gli stimoli target, le risposte delta dei pazienti sani erano più alte dei restanti tre gruppi e quelle dei pazienti affetti da PDD le più basse (Figura 3.2). La differenza nelle ampiezze tra i vari gruppi era però significativa solo durante la percezione di stimoli target.

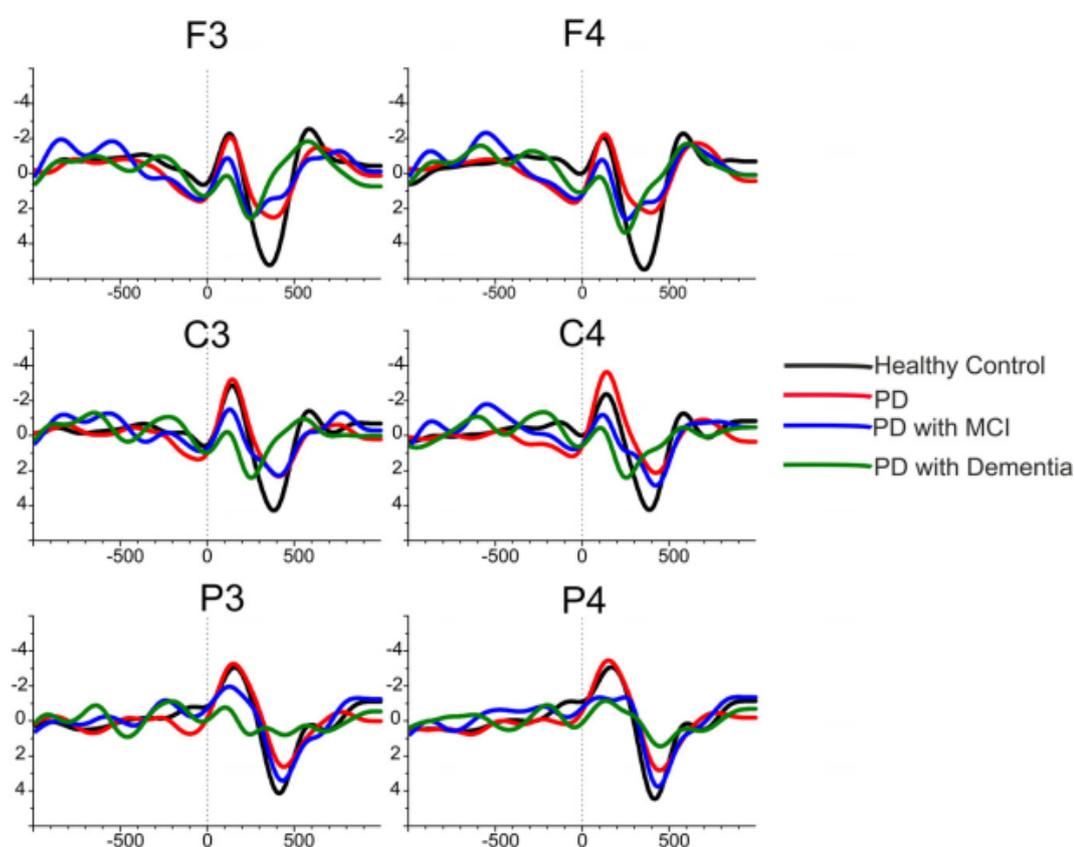


Figura 3.2 Media delle risposte delta in seguito all'applicazione di stimoli target. In nero le risposte di soggetti sani, in rosso quelle di soggetti affetti da Parkinson senza deficit cognitivi,

in blu le risposte di pazienti affetti da PD-MCI e in verde quelle di soggetti con PDD. Figura adattata da [29].

Questo studio ha dunque mostrato che il declino cognitivo nel Parkinson è rappresentato da una graduale diminuzione delle risposte delta durante la stimolazione cognitiva. Il fatto che le differenze tra i vari gruppi non fossero riscontrabili durante la stimolazione uditiva semplice e la stimolazione non target, le quali non richiedono sforzo cognitivo da parte del paziente, rafforza l'ipotesi che il declino delle risposte delta sia correlato ad una diminuzione delle capacità cognitive. Le informazioni ottenute mediante questo studio non possono però ancora essere utilizzate come indicatori di disturbi cognitivi nel Parkinson, è necessario infatti compiere ulteriori studi per poter vedere come il declino delle risposte delta si differenzia in diversi tipi di disturbo cognitivo ed è necessario tenere in considerazione l'effetto dei farmaci, che in questo studio non è stato considerato.

La correlazione tra la diminuzione dell'ampiezza della P300 e l'aumentare di disturbi cognitivi nel Parkinson è stata valutata anche in altri studi ed in particolare lo studio condotta da D. Hünnerli "Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with decreased P300 amplitude and reduced putamen volume" [30] si è focalizzato sul PD-MCI.

In questo studio sono state confrontate le risposte evocate di 23 soggetti sani, 23 pazienti affetti da Parkinson ma senza disturbi cognitivi e 21 pazienti affetti da PD-MCI. A differenza dello studio precedente, sono stati utilizzati degli stimoli visivi al posto di quelli uditivi e in questo caso la probabilità degli stimoli è rimasta invariata (probabilità stimolo target 40 su 120, probabilità stimolo standard 80 su 120). La luminosità degli stimoli standard era di 10 cd/cm² mentre quella degli stimoli target 40 cd/cm², gli stimoli avevano una durata di 1000 ms e l'intervallo tra questi variava tra i tre e i sette secondi. In questo caso inoltre non sono state valutate solo le componenti delta del segnale, come nel caso precedente, ma tutte le componenti in frequenza.

I risultati ottenuti in questo studio sono coerenti con quelli riportati precedentemente: i pazienti con Parkinson senza disturbi cognitivi hanno mostrato ampiezze della P300 più ridotte rispetto ai pazienti sani e le ampiezze della P300 dei pazienti con PD-MCI erano inferiori rispetto a quelle degli altri due gruppi (Figura 3.3).

Questo conferma ulteriormente la possibilità di un futuro utilizzo dell'ampiezza della P300 come marcatore di disturbi cognitivi nel morbo di Parkinson.

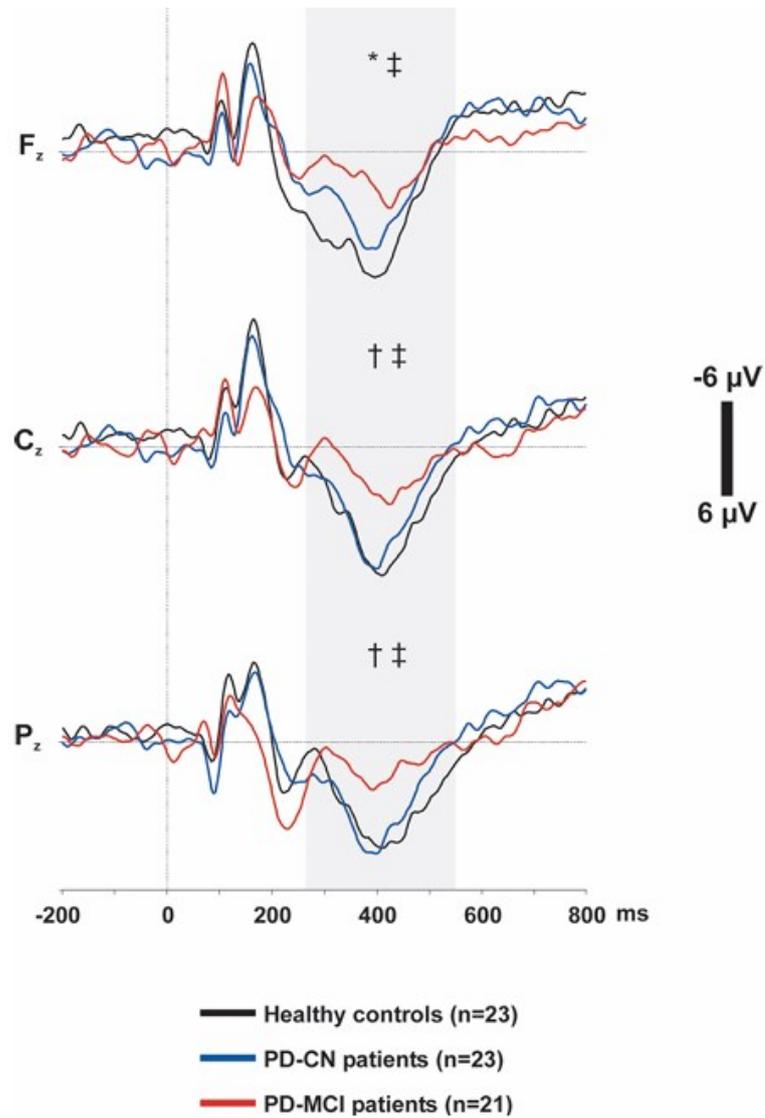


Figura 3.3 Potenziali evocati cognitivi dei tre gruppi di studio. Nella zona in grigio è mostrata l'ampiezza della P300 rilevata dagli elettrodi F_z, C_z e P_z di soggetti con PD-MCI, pazienti affetti da Parkinson senza disturbi cognitivi (PD-CN) e soggetti sani. Figura adattata da [30].

CAPITOLO 4: CONCLUSIONE

I potenziali evocati sono uno strumento diagnostico prezioso per studiare le risposte del sistema nervoso centrale a stimoli sensoriali e per comprendere i processi cognitivi del paziente. Essi consistono in una variazione specifica del segnale bioelettrico a seguito di una stimolazione di una via sensoriale o ad un evento motorio e possono essere registrati facilmente attraverso degli elettrodi di superficie posizionati sul capo del paziente. Come spiegato precedentemente, essi hanno un'ampiezza del segnale molto ridotta rispetto all'EEG che descrive l'attività elettrica cerebrale di base e per questo motivo il segnale rilevato deve essere elaborato per poter aumentare il rapporto segnale-rumore.

I potenziali evocati hanno diverse applicazioni in campo medico e questo elaborato si è focalizzato sul possibile utilizzo dei potenziali evocati come strumento di diagnosi di disturbi cognitivi in pazienti affetti da Parkinson.

Il Parkinson, oltre ad essere il disturbo del movimento più diffuso, è la seconda malattia neurodegenerativa più comune e i pazienti possono essere soggetti a diversi livelli di deterioramento cognitivo, dal disturbo cognitivo lieve fino alla demenza. Identificare i pazienti a rischio di demenza e quelli nelle prime fasi di coinvolgimento cognitivo è molto importante soprattutto perché l'intervento precoce per poter rallentare o prevenire la demenza nel Parkinson sta diventando una prospettiva realistica. Per questo motivo è necessario trovare degli indicatori che permettano di individuare in modo oggettivo un declino nelle capacità cognitive del paziente e un possibile indicatore potrebbe essere l'ampiezza dei potenziali evocati cognitivi.

Nella parte conclusiva dell'elaborato si fa riferimento ad uno studio in cui sono state confrontate le risposte evocate delta di diversi soggetti affetti da Parkinson. Nel corso di questa ricerca si è osservato che si verifica un declino delle risposte evocate delta parallelamente al declino delle funzioni cognitive e questo ci dà motivo di credere che queste potrebbero essere utilizzate come un possibile indicatore di disturbi cognitivi. Viene poi riportato un altro studio, i cui risultati supportano quanto concluso precedentemente questo come conferma ulteriore di un possibile utilizzo dell'ampiezza della P300 come marcatore di disturbi cognitivi nel Parkinson.

BIBLIOGRAFIA

- [1] P. Olejniczak, «Neurophysiologic Basis of EEG», *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 23, fasc. 3, pp. 186–189, giu. 2006, doi: 10.1097/01.wnp.0000220079.61973.6c.
- [2] L. Hu e Z. Zhang, A c. di, *EEG Signal Processing and Feature Extraction*. Singapore: Springer Singapore, 2019. doi: 10.1007/978-981-13-9113-2.
- [3] N. Boutros, S. Galderisi, O. Pogarell, e S. Riggio, A c. di, *Standard Electroencephalography in Clinical Psychiatry: A Practical Handbook*, 1^a ed. Wiley, 2011. doi: 10.1002/9780470974612.
- [4] T. Kirschstein e R. Köhling, «What is the Source of the EEG?», *Clin. EEG Neurosci.*, vol. 40, fasc. 3, pp. 146–149, lug. 2009, doi: 10.1177/155005940904000305.
- [5] S. Beniczky e D. L. Schomer, «Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications», *Epileptic. Disord.*, vol. 22, fasc. 6, pp. 697–715, dic. 2020, doi: 10.1684/epd.2020.1217.
- [6] O. Mecarelli, A c. di, *Clinical Electroencephalography*. Cham: Springer International Publishing, 2019. doi: 10.1007/978-3-030-04573-9.
- [7] A. Mouraux e G. D. Iannetti, «Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond», *Magn. Reson. Imaging*, vol. 26, fasc. 7, pp. 1041–1054, set. 2008, doi: 10.1016/j.mri.2008.01.011.
- [8] T. W. Picton, O. G. Lins, e M. Scherg, «The recording and analysis of event-related potentials», *Handb. Neuropsychol.*, vol. 10, pp. 3–3, 1995.
- [9] S. J. Luck, «Event-related potentials.», 2012.
- [10] D. E. J. Linden, «The P300: Where in the Brain Is It Produced and What Does It Tell Us?», *The Neuroscientist*, vol. 11, fasc. 6, pp. 563–576, dic. 2005, doi: 10.1177/1073858405280524.
- [11] S. Nieuwenhuis, E. J. De Geus, e G. Aston-Jones, «The anatomical and functional relationship between the P3 and autonomic components of the orienting response», *Psychophysiology*, vol. 48, fasc. 2, pp. 162–175, feb. 2011, doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01057.x.
- [12] J. Polich, «Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 118, fasc. 10, pp. 2128–2148, ott. 2007, doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019.
- [13] D. Friedman, Y. M. Cykowicz, e H. Gaeta, «The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty», *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 25, fasc. 4, pp. 355–373, giu. 2001, doi: 10.1016/S0149-7634(01)00019-7.
- [14] P. Walsh, «The clinical role of evoked potentials», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 76, fasc. suppl_2, pp. ii16–ii22, giu. 2005, doi: 10.1136/jnnp.2005.068130.
- [15] D. J. Creel, «Visually evoked potentials», in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 160, Elsevier, 2019, pp. 501–522. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00034-5.

- [16] International Society for Clinical Electrophysiology of Vision *et al.*, «ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update)», *Doc. Ophthalmol.*, vol. 133, fasc. 1, pp. 1–9, ago. 2016, doi: 10.1007/s10633-016-9553-y.
- [17] G. Plourde, «Auditory evoked potentials», *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 20, fasc. 1, pp. 129–139, mar. 2006, doi: 10.1016/j.bpa.2005.07.012.
- [18] M. P. Paulraj, K. Subramaniam, S. B. Yacob, A. H. B. Adom, e C. R. Hema, «Auditory Evoked Potential Response and Hearing Loss: A Review», *Open Biomed. Eng. J.*, vol. 9, fasc. 1, pp. 17–24, feb. 2015, doi: 10.2174/1874120701509010017.
- [19] S. M. Mason, «Evoked potentials and their clinical application», *Curr. Anaesth. Crit. Care*, vol. 15, fasc. 6, pp. 392–399, dic. 2004, doi: 10.1016/j.cacc.2004.12.003.
- [20] X.-S. Zhang, R. J. Roy, D. Schwender, e M. Dauderer, «Discrimination of Anesthetic States using Mid-Latency Auditory Evoked Potential and Artificial Neural Networks», *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 29, fasc. 5, pp. 446–453, mag. 2001, doi: 10.1114/1.1366673.
- [21] G. Cruccu *et al.*, «Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 119, fasc. 8, pp. 1705–1719, ago. 2008, doi: 10.1016/j.clinph.2008.03.016.
- [22] O. J. H. Fustes, C. S. K. Kay, P. J. Lorenzoni, R. D.-P. Ducci, L. C. Werneck, e R. H. Scola, «Somatosensory evoked potentials in clinical practice: a review», *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 79, fasc. 9, pp. 824–831, set. 2021, doi: 10.1590/0004-282x-anp-2020-0427.
- [23] D. Aarsland *et al.*, «Parkinson disease-associated cognitive impairment», *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 7, fasc. 1, p. 47, lug. 2021, doi: 10.1038/s41572-021-00280-3.
- [24] R. S. Weil, A. A. Costantini, e A. E. Schrag, «Mild Cognitive Impairment in Parkinson’s Disease—What Is It?», *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 18, fasc. 4, p. 17, apr. 2018, doi: 10.1007/s11910-018-0823-9.
- [25] J. Meireles e J. Massano, «Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson’s Disease: Clinical Features, Diagnosis, and Management», *Front. Neurol.*, vol. 3, 2012, doi: 10.3389/fneur.2012.00088.
- [26] P. R. P. Brandão *et al.*, «Cognitive impairment in Parkinson’s disease: A clinical and pathophysiological overview», *J. Neurol. Sci.*, vol. 419, p. 117177, dic. 2020, doi: 10.1016/j.jns.2020.117177.
- [27] I. Litvan *et al.*, «Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson’s disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines», *Mov. Disord.*, vol. 27, fasc. 3, pp. 349–356, mar. 2012, doi: 10.1002/mds.24893.
- [28] M. Emre *et al.*, «Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson’s disease», *Mov. Disord.*, vol. 22, fasc. 12, pp. 1689–1707, set. 2007, doi: 10.1002/mds.21507.

- [29] B. Güntekin *et al.*, «Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Is Reflected with Gradual Decrease of EEG Delta Responses during Auditory Discrimination», *Front. Psychol.*, vol. 9, p. 170, feb. 2018, doi: 10.3389/fpsyg.2018.00170.
- [30] D. Hünerli, D. D. Emek-Savaş, B. Çavuşoğlu, B. Dönmez Çolakoğlu, E. Ada, e G. G. Yener, «Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with decreased P300 amplitude and reduced putamen volume», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 130, fasc. 8, pp. 1208–1217, ago. 2019, doi: 10.1016/j.clinph.2019.04.314.