



Ministero della Salute

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

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

RELAZIONE FINALE RICERCA FINALIZZATA

Istituto/D.I.	IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino		
Titolo ricerca	<i>Diagnosi preclinica della malattia di Alzheimer attraverso tecniche avanzate di Risonanza Magnetica funzionale (functional MRI- fMRI e tensore di diffusione (diffusion tensor imaging- DTI)</i>		
Responsabile	Dott.ssa Carol Di Perri		
Data convenzione	25/10/2011		
Cod. ricerca	GR 2009-1575236		
Data Inizio	01/11/2011	Data fine autorizzata	31/07/2015

Relazione Finale

Data Compilazione: 24/09/2015

A. Unità Operative partecipanti:

1) IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Casimiro Mondino

B. Obiettivi del progetto

1. Definire il valore predittivo di qMRI, diffusion tensor imaging - DTI e functional MRI - fMRI nell'individuare quali pazienti con Mild Cognitive Impairment (MCI) evolveranno in demenza di Alzheimer (AD) in 2 anni di follow up.
2. Identificare le caratteristiche di DTI e fMRI che meglio differenziano i controlli sani dai pazienti AD.
3. Definire un protocollo di acquisizione e analisi realizzabile in un tempo ragionevole per l'utilizzo clinico ad 1.5 Tesla.

C. Metodologia applicata:

Per la valutazione diagnostica è stata usata una batteria di test neuropsicologici.

Per le analisi statistiche e demografiche SPSS.

Per il preprocessing dei dati sono stati utilizzati SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/>), Brainvoyager (versioni 2.4, 2.6 e 2.8) e FSL (FMRIB Software Library, version 4.1.9, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>).

Per il postprocessing dei dati morfologici SPM8, per il postprocessing dei dati di connettività funzionale SM8 ed FSL, per il postprocessing di dati DTI è stato utilizzato FSL. Il software di data mining utilizzato per procedere con la selezione degli attributi d'interesse e il testing di diversi classificatori sulla casistica finale è stato Orange (<http://orange.biolab.si/>).

D. Risultati ottenuti complessivi e delle singole unità operative:

D.1. Risultati Complessivi

Sono stati reclutati 154 soggetti. Analisi di neuroimaging sono state condotte nel campione finale di 98 soggetti (36 AD, 31 MCI, 31 controlli sani - NC). 11 MCI sono convertiti in AD a distanza di almeno 2 anni. Gli studi di connettività strutturale e voxel based morphometry (VBM) hanno mostrato un'alterazione dei fasci di sostanza bianca e del volume di sostanza grigia



Ministero della Salute

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

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

prevalentemente a carico delle strutture temporo-mesiali. Gli studi di connettività funzionale hanno mostrato un complesso quadro connettivistico con aree di iperconnettività ed ipoconnettività nei pazienti affetti da AD e MCI. Fra questi, i converters hanno mostrato maggiore aree di iperconnettività e più connettività negativa del default mode network (DMN) rispetto ai non converters. Per quanto riguarda il classificatore, i dati neuropsicologici e morfologici sono stati sufficienti per la diagnosi di AD. La diagnosi precoce di MCI converters ha richiesto, invece, dati di fMRI e DTI capaci di indagare alterazioni cerebrali non ancora visibili morfologicamente con tecniche di neuroimaging convenzionale.

E. Abstract Ricerca per la pubblicazione Internet

La categoria diagnostica "Mild Cognitive Impairment" (MCI) è stata originariamente concepita come un disordine mnesico funzionalmente non disabilitante che ha successivamente incluso essenzialmente ogni forma di lieve compromissione cognitiva. Non tutti i pazienti con MCI mostrano una progressione del decadimento cognitivo ed evolvono in Alzheimer disease (AD). La possibilità di predire la conversione di MCI in AD, i.e. la diagnosi preclinica di AD, appare dunque di estrema importanza per eventuali approcci terapeutici in fase preclinica. In atto esistono alcuni studi sulla predizione della conversione di MCI in AD, ma nessuno ha integrato tecniche di risonanza magnetica funzionale (fMRI), strutturale (DTI e VBM) con i test neuropsicologici.

In questo progetto abbiamo studiato le caratteristiche di neuroimaging sia strutturale (qMRI) che funzionale (fMRI in resting state e DTI) in tre popolazioni di soggetti: pazienti affetti da AD, pazienti affetti da MCI e controlli sani.

I gruppi di pazienti sono stati sottoposti a specifici test neuropsicologici sia al momento dell'acquisizione delle immagini che successivamente, dopo un follow up di almeno due anni.

I dati maggiormente differenzianti le classi diagnostiche sono stati successivamente utilizzati per costruire un classificatore per predire la conversione da MCI ad AD.

Abbiamo confermato che i dati morfologici e di connettività strutturale riescono a distinguere i pazienti affetti da AD rispetto ai controlli, con una compromissione dei primi che riguarda preferenzialmente le strutture temporo-mesiali. Per quanto riguarda la connettività funzionale, abbiamo in parte confermato precedenti studi che hanno mostrato la presenza di alterazioni della connettività in senso negativo, nei pazienti AD ed una connettività più diversificata nei pazienti affetti da MCI. Tuttavia, i nostri pazienti AD hanno mostrato molte aree di connettività positiva aumentata rispetto ai controlli sani, dati, a nostro avviso, da relazionare alla breve durata di malattia.

Come valore aggiuntivo il presente studio ha dimostrato come le tecniche di neuroimaging strutturali siano più idonee a distinguere i pazienti AD dai controlli, mentre le tecniche funzionali e microstrutturali (resting-state fMRI e DTI rispettivamente) sembrano essere migliori nel distinguere i pazienti MCI dagli AD e i pazienti MCI che convertono in AD da quelli che non convertono. Mentre i dati strutturali convenzionali e i test neuropsicologici sembrano sufficienti per fare una diagnosi di AD, identificare i pazienti MCI richiede, invece, l'utilizzo di tecniche avanzate (fMRI e DTI) capaci di indagare danni encefalici non ancora visibili con le tecniche convenzionali. In particolare, le alterazioni di connettività funzionale sembrano giocare un ruolo molto importante nella fisiopatologia di questa popolazione di pazienti e sembrerebbero precedere di anni il danno strutturale e il declino cognitivo. Qui abbiamo dimostrato che i pazienti in fase precoce della malattia di AD (MCI converters) presentano alterazioni funzionali molto complesse, che interessano sia la connettività funzionale positiva che negativa, e più evidenti di quelle strutturali. Il nostro classificatore ha dimostrato una buona capacità nell'identificare i pazienti



Ministero della Salute

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

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

affetti da AD rispetto ai controlli sani, specie attraverso i dati di neuropsicologia e morfologia. Per gli MCI gli indici derivati da fMRI (connettività positiva), DTI, VBM e neuropsicologia – con peso preponderante dei dati funzionali – hanno reso possibile un livello discreto di accuratezza con prospettive a medio-lungo termine di markers specifici per l'individuazione delle alterazioni pre morbose. Crediamo che lo studio su una coorte più ampia e l'inclusione nel classificatore dei dati di connettività negativa possano avere una funzione importante per migliorare la capacità discriminative dello stesso, comprendere meglio le basi neurofisiologiche della patologia e, in una prospettiva futura, fornire possibili alternative terapeutiche mirate.

F1. Prodotti della Ricerca (correlati al progetto)

- Different involvement of default mode network in Alzheimer Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis (Human Brain Mapping 2013).
- Initial evidence for the correlation of extended functional alteration with MCI-AD conversion (Human Brain Mapping 2015).

F.2 Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

- *“Multimodal imaging applied to the early detection of MCI conversion to AD” in prep.*
- *“Multifacated adaptive connectivity patterns characterize MCI converters” in prep.*