



*Ministero della Salute*

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

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti°

**RELAZIONE FINALE RICERCA FINALIZZATA 2008**

Istituto	Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino IRCCS		
Titolo ricerca	<b>Markers di disfunzione cortico-cerebellare associata a deterioramento cognitivo durante l'invecchiamento cerebrale</b>		
Responsabile	Egidio D'Angelo		
Data convenzione	16/03/2010		
Cod. ricerca	18/2008		
<b>Data Inizio</b>	<b>26/07/2010</b>	<b>Data fine autorizzata</b>	<b>25/03/2013</b>

<b>Relazione Finale</b>	Data Compilazione: 17/05/2013
-------------------------	-------------------------------

**A. Unità Operative partecipanti:**

- 1) IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino", Via Mondino 2, 27100 Pavia
- 2) IRCCS Fondazione S. Lucia, Via Ardeatina 306, 00179 Roma
- 3) IRCCS Istituto Auxologico di Milano, Via Spagnoletto 3, 20149 Milano

**B. Obiettivi del progetto**

- 1) Migliorare le conoscenze fisiopatologiche dei circuiti cortico-cerebellari.
- 2) Identificare l'effettivo coinvolgimento dei circuiti cortico-cerebellari nei deficit cognitivi e nelle patologie da invecchiamento: decadimento cognitivo lieve (MCI), malattia di Alzheimer (AD), demenza frontotemporale (FTD).
- 3) Elaborare ed applicare test psico-fisiologici per valutare la funzione dei circuiti cortico-cerebellari (programmazione motoria, verbale e attenzione).
- 4) Definire bio-marcatori sia genetici che non-genetici associati a deficit cerebellari e a deficit cognitivi.
- 5) Considerare una mirata riabilitazione e interventi farmacologici per le patologie sopracitate.
- 6) Dimostrare le attuali ipotesi sul funzionamento dei circuiti cortico-cerebellari.
- 7) Elaborare ed applicare test neuropsicologici per dimostrare la principale ipotesi sulla "novelty detection" a livello del cervelletto e la sua importanza nel controllo dell'attenzione in relazione alla corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC).
- 8) Elaborare e applicare protocolli di:
  - stimolazione magnetica transcranica (TMS) per attivare/interrompere i circuiti cortico-cerebellari.
  - imaging con tensore di diffusione (DTI) per investigare l'anatomia funzionale dei circuiti cortico-cerebellari.
  - elettroencefalogramma/risonanza magnetica funzionale (EEG/fMRI) per studiare l'effettiva



*Ministero della Salute*

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

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti°

connettività nelle sottoregioni dei circuiti cortico-cerebellari.

- 9) Elaborare e applicare la tecnologia dell'eye-tracker per osservare il coinvolgimento dei circuiti cortico-cerebellari nelle diverse patologie cognitive.
- 10) Elaborare correlazioni con bio-marcatori.
- 11) Migliorare la conoscenza neurofisiologica di base dei circuiti cerebellari durante l'invecchiamento.
- 12) Elaborare ed applicare tecniche di coloranti sensibili al voltaggio (VSD) per visualizzare l'attività cerebellare negli animali.
- 13) Elaborare test per investigare "coincidence detection" nel cervelletto negli animali.

### C. Metodologia applicata:

#### **IRCCS C. Mondino - Pavia**

*Studio fisiologico su pazienti affetti da MCI e AD e soggetti sani di controllo*

Tecniche di studio utilizzate:

- Risonanza magnetica (MRI) mediante la Voxel Based Morphometry Analysis (VBM).
- Protocolli di Functional Imaging MRI (fMRI) con Diffusion Tensor Imaging (DTI) e registrazioni di EEG.

*Neurofisiologia negli animali da laboratorio*

Misure elettrofisiologiche utilizzate su cervelletto di ratto in fettina e in-vivo:

- registrazioni extracellulari di campo dallo strato granulare e dallo stato delle cellule del Purkinjia nella regione emisferica della Crus-IIA;
- registrazioni di imaging con un colorante sensibile al voltaggio sia nel verme che nell'emisfero (Crus-IIA).

#### **IRCCS Istituto Auxologico - Milano**

Valutazione funzionale e morfologica su pazienti affetti da Demenza Frontotemporale (FTLD) e da FTLD associata a Malattia del Motoneurone (FTDL-MND) mediante:

- Visuo-Attentional Performance Evaluation battery (PVA battery);
- RMN implementata dagli studi funzionali, come la risonanza magnetica funzionale (fMRI); la segmentazione della corteccia; l'imaging con le tecniche di diffusione (Diffusion Tensor Imaging – DTI; trattografia).

Valutazione della presenza di possibili geni codificanti per Progranulina e TDP-43 in pazienti TFLD con elevati livelli di neurofilamento.

#### **IRCCS Santa Lucia - Roma**

Stimolazione magnetica transcranica (TMS) su pazienti affetti da decadimento cognitivo lieve (MCI), malattia di Alzheimer (AD) lieve e a soggetti di controllo sani.

Due serie sperimentali di TMS:

- durante l'esecuzione reale di un compito di apprendimento procedurale;
- durante un addestramento di osservazione prima dell'esecuzione reale del compito.

In una terza serie di esperimenti è applicato uno stimolo a ritmo theta (TBS) cerebellare per la valutazione della variazione di eccitabilità delle vie cerebello-motorie e di M1.

**D. Risultati ottenuti complessivi e delle singole unità operative:****D.1. Risultati Complessivi**

**Risultato principale:** Dimostrazione che il sistema cerebellare risulta coinvolto nella patologia da invecchiamento ed in particolare in MCI e AD.

**Risultati complessivi:**

- Anomalie delle *resting state networks* che coinvolgono il cervelletto e della connettività del cervelletto alle strutture corticali suggeriscono che tale struttura partecipi alla fisiopatogenesi di MCI e AD.
- Le anomalie dei tratti che connettono il cervelletto alla corteccia prefrontale (analisi DTI) mostrano una combinazione di fenomeni regressivi e plastici, che sono particolarmente suggestivi di un coinvolgimento congiunto di tali strutture nella compromissione comportamentale tipica dell'AD.
- L'anomalia funzionale (analisi fMRI *resting state*) riscontrata potrebbe essere indicativa di un tentativo di compensazione da parte del cervello al fine di supplire localmente ai deficit sensori-motori e cognitivi causati dalla malattia in avanzamento.
- L'analisi TMS ha dimostrato pattern alterati di plasticità corticale del tipo LTP (potenziamento a lungo termine) nei pazienti con AD, rafforzando la dimostrazione di anomalie della comunicazione cerebello-cerebrocorticale.
- L'analisi TMS ha dimostrato un impatto del cervelletto nel controllo delle proiezioni colinergiche nei pazienti AD.
- A livello neuropsicologico, è emersa la presenza di significative difettualità a carico delle abilità attentive e di astrazione, della *working memory* e della flessibilità mentale in pazienti affetti da SLA, una patologia che può evolvere in FTD.
- In una sottopopolazione di pazienti con mutazione genetica C9ORF72, è emerso che il 97.6% dei casi raggruppati sulla base di tale mutazione genetica possono essere classificati correttamente mediante specifici assessment neuropsicologici.
- Esperimenti neurofisiologici nell'animale hanno dimostrato che il cervelletto esprime complesse forme di plasticità sinaptica che possono essere modulate da attivazione di recettori colinergici e serotonergici.

**D.2 Risultati Singole UO:****IRCCS C. Mondino - Pavia*****Studio Fisiologico su pazienti***

Nel presente studio sono stati inclusi 56 soggetti: 20 pazienti affetti da MCI, 18 pazienti affetti da AD e 18 soggetti sani.

I risultati ottenuti dalle acquisizioni di Risonanza Magnetica possono essere così riassunti:

- assenza di variazioni evidenti tra i tratti caratteristici dei tre gruppi, con conseguente assenza di alterazioni o degenerazioni macroscopiche dei tratti nei pazienti;
- compromissione dei fasci orbito-frontali e dorso-laterali nei soggetti Alzheimer rispetto ai soggetti sani;
- anche altri fasci sono risultati essere coinvolti dal processo patologico legato al progredire della malattia di Alzheimer. In particolare, per i soggetti AD ed MCI sono stati rilevati fenomeni compensativi, espressi in termini di aumento di coerenza strutturale del circuito, nelle aree parietali e temporali inferiori.



*Ministero della Salute*

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

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti°

I risultati ottenuti con l'analisi fMRI hanno evidenziato:

- diffusa corruzione delle *resting state networks* (RSNs) tra i pazienti (MCI ed AC) e controlli sani, coinvolgendo corteccia uditiva, il controllo esecutivo, *default model network* (DMN), corteccia sensoriale, cervelletto e corteccia visiva;
- riduzione graduale (nei pazienti MCI e AC) della connettività funzionale che correla con la gravità dello stato patologico per tutte le RSNs, ad eccezione delle reti che coinvolgono il cervelletto.
- Progressivo incremento di connettività funzionale in aree nelle RSNs dei soggetti AD e MCI rispetto ai soggetti sani. Questa anomalia funzionale potrebbe essere indicativa di un tentativo di compensazione da parte del cervello di supplire localmente ai deficit sensori-motori causati dalla malattia in avanzamento.

### ***Neurofisiologia negli animali da laboratorio***

I risultati sperimentali ottenuti ci hanno permesso di migliorare considerevolmente la comprensione dell'organizzazione spazio-temporale dell'attività dello strato granulare e dello strato molecolare del cervelletto in risposta a pattern di stimolo provenienti dalle fibre muscoidi.

I risultati possono essere così riassunti:

- L'attività di background delle fibre muscoidi genera un'oscillazione coerente a bassa frequenza che si estende per estese aree dello strato granulare. Questo meccanismo sfrutta la risonanza intrinseca delle cellule granulari e viene sintonizzato dalla rete inibitoria delle cellule del Golgi.
- Una volta che il segnale è condotto lungo un fascio di fibre muscoidi, esso genera un pattern di attività nello strato granulare del tipo "centro-periferia", questa attività è poi trasmessa verticalmente alle cellule del Purkinje.
- Le cellule granulari emettono un pattern di stimolo quasi digitale, il quale può determinare la modalità di attivazione e di plasticità alla sinapsi fibre parallele-cellule del Purkinje.
- Le plasticità a lungo termine (LTP e LTD) nella corteccia cerebellare sono saldamente legate alla banda-theta.
- Le plasticità a lungo termine LTP e LTD sono controllate da neuromodulatori. In particolare, l'acetilcolina e la serotonina aumentano l'induzione di LTP nello strato granulare implementando il concetto di "gating" tramite le condizioni interne del cervello.
- Le forme di plasticità distribuita possono determinare pattern computazionali complessi ottimizzando la trasmissione dell'informazione, la codifica ed il filtro del segnale.

### **IRCCS S. Lucia - Roma**

Nel presente studio sono stati studiate, nei pazienti affetti da morbo di Alzheimer (AD), alcune proprietà neurofisiologiche delle connessioni funzionali tra il cervelletto e le aree motorie controlaterali, mediante diverse metodiche di stimolazione magnetica transcranica (TMS).

I risultati possono essere così riassunti:

- Nei pazienti con AD sono selettivamente alterati i meccanismi di plasticità corticale del tipo long-term potentiation (LTP), mentre risultano essere normali quelli relativi a fenomeni di long-term depression (LTD). Questi dati hanno confermato per la prima volta su pazienti con malattia di Alzheimer quanto predetto nei modelli animali di tale patologia.
- Esiste una rilevante correlazione tra i livelli liquorali della proteina tau e il livello della plasticità corticale, suggerendo un possibile controllo da parte della cascata tau-dipendente nella modulazione della plasticità corticale.



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti°

- La via cerebello-motoria e l'eccitabilità della M1 controlaterale si modificano dopo "theta burst stimulation" (TBS) del cervelletto, un protocollo in grado di indurre fenomeni di plasticità corticale a lungo termine.
- La modulazione dell'ampiezza del MEP dopo stimolazione cerebellare con TBS è alterata nei pazienti con malattia di Alzheimer nel confronto con i soggetti sani, indicando che alcuni meccanismi di plasticità del circuito cerebello-talamo-corticale sono compromessi nei pazienti con AD.
- Lo studio degli effetti della TBS cerebellare sui circuiti colinergici (SLAI) ha mostrato che mentre la TBS cerebellare non cambia i circuiti colinergici nei soggetti sani, questa è in grado di potenziare gli stessi circuiti nei pazienti con AD, riportando i valori di SLAI, che sono di norma deficitari negli AD, vicini ai valori osservati nei soggetti normali. Tale risultato sembra pertanto indicare che la stimolazione magnetica cerebellare potrebbe essere in grado di migliorare l'attività colinergica corticale nei pazienti con AD, con importanti implicazioni fisiopatologiche e terapeutiche.

### Unità Operativa: IRCCS Istituto Auxologico Italiano di Milano

Sono state indagate l'entità e la tipologia delle alterazioni cognitive presenti in pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA).

*I risultati ottenuti sono i seguenti:*

- dalla somministrazione della batteria neuropsicologica adattata all'ET, è emersa la presenza di significative difettualità a carico delle abilità attentive e frontali nel gruppo di pazienti SLA, rispetto ai controlli ( $p < 0.05$ ).
- non sono emerse correlazioni statisticamente significative tra le scale indaganti l'assetto psico-emotivo e le prove neuropsicologiche somministrate mediante ET.
- Le prestazioni offerte alla prova di *working memory* sono risultate significativamente peggiori nel gruppo di pazienti affetti da SLA, rispetto ai controlli ( $p < 0.05$ ).
- Le prestazioni al test di *working memory* sono apparse correlate positivamente con il test MCST, che misura le abilità di astrazione e la flessibilità mentale.
- I risultati della Discriminant Analysis, in pazienti con mutazione genetica C9ORF72, hanno evidenziato che il 97.6 % dei casi raggruppati sulla base della mutazione genetica sono stati classificati correttamente con l'assessment neuropsicologico condotto mediante ET.

### E. Abstract Ricerca per la pubblicazione Internet

Il progetto "Markers di disfunzione cortico-cerebellare associata a deterioramento cognitivo durante l'invecchiamento cerebrale" è stato condotto da IRCCS Fondazione "Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino" (coordinatore), IRCCS Fondazione S. Lucia, IRCCS Istituto Auxologico con i seguenti obiettivi principali:

- Migliorare le conoscenze fisiopatologiche dei circuiti cortico-cerebellari.
- Identificare l'effettivo coinvolgimento dei circuiti cortico-cerebellari nei deficit cognitivi e nelle patologie da invecchiamento (MCI, AD, FTD).
- Elaborare ed applicare tests psico-fisiologici per valutare la funzione dei circuiti cortico-cerebellari (programmazione motoria, verbale e attenzione) al fine di esaminare le anomalie nei pazienti affetti da MCI, AD e FTD.
- Definire bio-marcatori sia genetici che non-genetici associati a deficit cerebellari e a deficit



cognitivi.

- Definire il coinvolgimento dei circuiti cortico-cerebellari nell'invecchiamento fisiologico.
- Considerare una mirata riabilitazione e interventi farmacologici per le patologie sopracitate.

**I principali risultati sono i seguenti:**

Anomalie delle *resting state networks* che coinvolgono il cervelletto e anomalie della connettività del cervelletto alle strutture corticali suggeriscono che tale struttura partecipi alla fisiopatogenesi di MCI e AD. Le anomalie dei tratti che connettono il cervelletto alla corteccia prefrontale (analisi DTI) mostrano una combinazione di fenomeni regressivi e plastici, che sono particolarmente suggestivi di un coinvolgimento congiunto di tali strutture nella compromissione comportamentale tipica dell'AD. Inoltre l'anomalia funzionale (analisi fMRI *resting state*) riscontrata potrebbe essere indicativa di un tentativo di compensazione da parte del cervello al fine di supplire localmente ai deficit sensori-motori e cognitivi causati dalla malattia in avanzamento. È attualmente in fase di analisi la potenziale progressione delle anomalie da MCI a AD. Tale analisi dovrà considerare una estensione della ricerca a campioni di maggiore dimensione e l'impiego sistematico di metodiche ad alta risoluzione (MRI 3T).

La dimostrazione di anomalie della comunicazione cerebello-cerebrocorticale è stata ulteriormente rafforzata mediante analisi TMS, che ha dimostrato pattern alterati di plasticità corticale del tipo LTP nei pazienti con AD. Nei medesimi pazienti è stato identificato un possibile ruolo della proteina tau come mediatore della plasticità corticale. Inoltre, l'analisi TMS ha dimostrato un impatto del cervelletto nel controllo delle proiezioni colinergiche nei pazienti AD.

A livello neuropsicologico, è emersa la presenza di significative difettualità a carico delle abilità attentive e di astrazione, della *working memory* e della flessibilità mentale in pazienti affetti da SLA, una patologia che può evolvere in FTD. Inoltre, in una sottopopolazione di pazienti con mutazione genetica C9ORF72, è emerso che il 97.6% dei casi raggruppati sulla base di tale mutazione genetica possono essere classificati correttamente mediante specifici assessment neuropsicologici.

Esperimenti neurofisiologici nell'animale hanno dimostrato che il cervelletto esprime complesse forme di plasticità sinaptica che possono essere modulate da attivazione di recettori colinergici e serotoninergici.

In conclusione, il risultato principale di questo progetto è la dimostrazione che il sistema cerebellare risulta coinvolto nella patologia da invecchiamento ed in particolare in MCI e AD. Tale coinvolgimento potrebbe rappresentare un tentativo di adattamento e compensazione per anomalie primarie a carico di altre strutture corticali di natura associativa alle quali il cervelletto risulta connesso. Una ulteriore analisi prospettica dei dati fMRI e DTI ad alta risoluzione potrebbe consentire di chiarire se esistono sottocategorie MCI con valenza prognostica nei confronti della potenziale evoluzione in AD. Analogamente, la identificazione di correlazioni a livello genetico, ematochimico e MRI tra pazienti SLA e FTD potrebbe essere utilizzata a fini prognostici sull'evoluzione della patologia. La presenza di anomalie plastiche nel circuito cerebello-cortico-cerebrale suggerisce che il cervelletto sia coinvolto nel controllo dei circuiti colinergici e della formazione di plasticità sinaptica corticale e che tali meccanismi siano alterati nell'AD. Questo risultato suggerisce che opportuni protocolli TMS potrebbero essere studiati e valutati per promuovere la plasticità sinaptica corticale in pazienti AD a scopo terapeutico. La correlazione della plasticità cerebello-cortico-cerebellare con la proteina tau suggerisce un ulteriore fattore utile a fini del monitoraggio della plasticità sinaptica durante l'evoluzione della patologia. Infine la identificazione di meccanismi di controllo della plasticità sinaptica cerebellare da parte di agonisti



colinergici e serotoninergici suggerisce possibili sviluppi nella farmacoterapia della patologia.

## F1. Prodotti della Ricerca (correlati al progetto)

- *Software eBrain Engine (eBE)*
- *Partecipazione a Congressi*

### Software eBrain Engine (eBE)

Al fine di poter implementare e somministrare i test cognitivi mediante l'ET, è stato messo a punto uno specifico software, chiamato eBrain Engine (eBE). eBrain Engine è un programma *Open Source* (<http://ebrainengine.codeplex.com/>), sviluppato in C#, utilizzando NET Framework 2.0 (scelto per massimizzare la compatibilità anche con computer non recenti). Si tratta di un motore per la somministrazione di test cognitivi, definiti in opportuni file XML. In pratica, il software analizza i file XML contenenti tutte le informazioni sul test da eseguire e sui dispositivi collegati, ed in un secondo momento inizia la somministrazione del test, registrando le variabili di outcome, ossia le informazioni relative agli eventi e/o alle selezioni operate dal soggetto, in termini di tempo (ovvero, i millisecondi dall'inizio della prova) e valori (numerici o semantici, a seconda dello specifico test).

Il software possiede due caratteristiche principali: la prima riguarda la possibilità di essere impiegato con dispositivi sia di ET, che di Brain Computer Interface, un'innovativa metodica attualmente impiegata quale dispositivo di Comunicazione Aumentativa ed Alternativa in pazienti affetti da SLA e solo preliminarmente utilizzata per la somministrazione di test cognitivi; la seconda riguarda la flessibilità nel fornire una struttura di riferimento per lo sviluppo di nuove batterie di test neuropsicologici in modo molto semplice: l'unico elemento necessario è un'adeguata conoscenza del particolare formato XML utilizzato per codificare il test, che a sua volta deve essere facile ed altamente auto-esplicativo.

### Partecipazione a congressi

- 8<sup>th</sup> Annual workshop MRI/Fondation ARSEP, Parigi 3 febbraio 2012
- Diffusion MRI Workshop, Cardiff, 24 aprile 2012
- 22nd Annual Meeting Neural Control of Movement, Venezia, 23-29 aprile 2012
- 8th *FENS* Forum of European Neuroscience, Barcellona, 14-18 luglio 2012
- FSL course, Bristol, UK, 18-21 settembre 2012
- 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Society of Neuroscience, New Orleans, USA 13-17 ottobre 2012
- ISMRM 21<sup>st</sup> Annual Meeting and Exhibition, Salt Lake City, Utah, USA, 20-26 aprile 2013

## F.2 Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

- Palesi F., Tournier D., Calamante F., Muhlert N., Castellazzi G., Chard D., D'Angelo E., Wheeler-Kingshott C. *Reconstructing cerebellar-cortical connection with advanced diffusion tractography*. Abstract accettato come poster elettronico per ISMRM 2013. Paper sottomesso.
- Castellazzi G., Palesi F., Casali S., D'Angelo E., Wheeler-Kingshott C. *Alterations of resting state networks in dementia: reduction of functional integrity and compensatory mechanisms*. Abstract accettato come poster elettronico per ISMRM 2013. Paper in fase di sottomissione.
- Prestori F., Bonardi C., Mapelli L., Lombardo P., Goselink R., Egle De Stefano M., Gandolfi D., Mapelli J., Bertrand D., Schonewille M., De Zeeuw C., D'Angelo E. *Gating*



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E  
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e  
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti°

- of Long-Term Potentiation by Nicotinic Acetylcholine Receptors at the Cerebellum Input Stage.* Plos One. Paper accettato.
- Gandolfi D., Lombardo P., Mapelli J., Solinas S. and D'Angelo E. *Theta-frequency resonance at the cerebellum input stage improves spike timing on the millisecond time-scale.* Frontiers in Neural Circuits. Vol. 7, article 64, (in press - April 2013).
  - Diwakar S., Lombardo P., Solinas S., Naldi G., D'Angelo E. *Local field potential modeling predicts dense activation in cerebellar granule cells clusters under LTP and LTD control.* PLoS One. 2011;6(7).
  - Di Lorenzo F., Martorana A., Ponzio V., Bonni S., D'Angelo E., Caltagirone C, Koch G. *Cerebellar theta burst stimulation modulates short latency afferent inhibition in Alzheimer's disease patients.* Front Aging Neurosci. 2013;5:2.
  - Koch G., Di Lorenzo F., Bonni S., Ponzio V., Caltagirone C., Martorana A. *Impaired LTP-but not LTD-like cortical plasticity in Alzheimer's disease patients.* J Alzheimers Dis. 2012;31(3):593-9.
  - Koch G., Esposito Z., Kusayanagi H., Monteleone F., Codecá C., Di Lorenzo F., Caltagirone C., Bernardi G., Martorana A. *CSF tau levels influence cortical plasticity in Alzheimer's disease patient.* J Alzheimers Dis. 2011;26(1):181-6.
  - Agosta F., Galantucci S., Riva N., Chiò A., Messina S., Iannaccone S., Calvo A., Silani V., Copetti M., Falini A., Comi G., Filippi M. *Intra- and interhemispheric structural network abnormalities in PLS and ALS.* Human Brain Mapping, in press, 2013.
  - D'Angelo E., Casali S. *Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition.* Frontiers in Neural Circuits. Vol 6, article 116, January 2013.
  - Cipresso P., Meriggi P., Carelli L., Solca F., Poletti B., Lulé D., Ludolph A. C., Silani V., Riva G. (2012). *Brain Computer Interface and Eye-Tracking for Neuropsychological Assessment of Executive Functions: A Pilot Study.* Proceedings of the 2nd International Workshop on Computing Paradigms for Mental Health pp.: 79-88 SciTe Press. DOI: 10.5220/0003893100790088.
  - Cipresso P., Meriggi P., Carelli L., Solca F., Meazzi D., Poletti B., Lulé D., Ludolph A. C., Riva G., Silani V. (2011). *The combined use of Brain Computer Interface and Eye-Tracking technology for cognitive assessment in Amyotrophic Lateral Sclerosis.* Pervasive Health 2011 IEEE. DOI: 10.4108/icst.pervasivehealth.2011.246018.
  - Francesco F., Meininger V., Silani V. *Future therapeutical strategies dictated by pre-clinical evidence in ALS.* Arch Ital Biol 2011, 149: 169-174.