

PROGETTO DI RICERCA E PIANO DI ATTIVITA'

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie - Università di Bologna

Richiesta di Assegno di Ricerca - Nuovo Assegno

Tutor: Prof.ssa Annalisa Bosco

Titolo dell'assegno di ricerca: Studio di biomarcatori di risonanza magnetica funzionale in pazienti con demenza a corpi di Lewy

Titolo del Progetto di ricerca sui cui fondi si intende finanziare il nuovo Assegno di ricerca:

"Shedding Light on Dementia with Lewy Bodies: a Randomized Controlled Trial using a multimodal 'Bright Light Treatment' to modulate brain functional responses through the eyes"

Progetto di ricerca

Background

I deficit visuo-spaziali, le allucinazioni visive, le disfunzioni del ritmo circadiano ed i disturbi del sonno rappresentano le manifestazioni cliniche più frequenti della demenza a corpi di Lewy (DLB) (McKeith et al. 2017). Le allucinazioni visive sono associate ad una scarsa attivazione visivo-sensoriale, tuttavia, i meccanismi sottostanti non sono stati ancora delucidati (Weil et al. 2016; Cagnin et al. 2013). I disturbi del ritmo circadiano e del sonno (e.g. Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder), oltre ad essere molto comuni nella DLB, sono correlati ad una prognosi peggiore e ad una peggiore qualità della vita (Lee et al. 2018).

La scoperta nella retina di un nuovo sistema di fotorecettori ha fornito le basi per ipotizzare una mutua connessione tra i disturbi del sonno, le disfunzioni visuo-percettive e visuo-spaziali. Un sottoinsieme di cellule gangliari della retina (RGC) esprime un fotopigmento, la melanopsina (mRGC), che le rende intrinsecamente fotosensibili giocando un ruolo chiave nel sistema di controllo dei ritmi circadiani nei cicli luce/buio (Berson et al. 2002; Hattar et al. 2002; Schmidt et al. 2011). A livello centrale, il sistema mRGC presenta proiezioni verso le regioni cerebrali coinvolte nel controllo delle funzioni circadiane e del sonno, così come alle aree visive, e questo ampio spettro di connessioni potrebbe avere un correlato con alcune delle disfunzioni visuo-spaziali.

Ad oggi non sono stati condotti studi che abbiano esplorato le potenziali alterazioni del sistema mRGC in pazienti con DLB e le eventuali associazioni con le manifestazioni cliniche specifiche della DLB sono attualmente sconosciute. Diversi studi hanno dimostrato che nei pazienti con demenza di Alzheimer (AD) e malattia di Parkinson (PD) si rileva una maggiore perdita di mRGC rispetto ai soggetti di controllo di età comparabile, che correla con i disturbi circadiani descritti in entrambi i disordini (La Morgia et al. 2016; Ortuno-Lizaran et al. 2018). Pertanto, in considerazione dell'analogo quadro neuropatologico sottostante PD e DLB, che consta nella deposizione di alfa-sinucleina, prevediamo un'alterazione del sistema mRGCs anche nei pazienti DLB. Inoltre, dato che le mRGC proiettano alle regioni cerebrali coinvolte nelle funzioni circadiane e visive, ipotizziamo una correlazione con le disfunzioni visuo-spaziali nei pazienti con DLB.

Il sistema delle mRGC può inoltre essere stimolato con luce blu, modulando l'attivazione specifica di aree cerebrali con un ruolo cruciale anche nelle funzioni cognitive, come mostrato da precedenti studi di functional magnetic resonance imaging (fMRI) con luce monocromatica in soggetti di controllo e pazienti con neuropatia ottica (Vandewalle et al. 2007, 2013, Evangelisti et al., 2021). Considerando il ruolo chiave del sistema mRGC nei ritmi circadiani e nel sonno, queste cellule

possono essere sfruttate a scopo terapeutico come bersaglio di appropriati paradigmi di stimolazione luminosa. Il trattamento con la stimolazione luminosa (Bright Light Therapy, BLT) è un intervento che ha mostrato risultati promettenti nei pazienti affetti da alcune forme di demenza, in particolare la malattia di Alzheimer (AD), senza significativi effetti avversi (Mitolo et al.2018). A parte un singolo caso (Ambar Akkaoui et al.2019), la potenziale efficacia della BLT non è stata ancora testata in popolazioni di pazienti DLB. Data l'eterogeneità degli interventi terapeutici e la scarsa numerosità dei campioni studiati, si rendono necessari studi randomizzati controllati per confermare le potenzialità della BLT e per verificarne la potenziale efficacia anche in una popolazione di pazienti con DLB.

Con il presente progetto si ipotizza che un intervento terapeutico con un approccio multimodale che utilizza la BLT (con "blue enriched light") associata ad una stimolazione cognitiva (Cognitive Behaviour Treatment, CBT) sia più efficace di una CBT monomodale nello stabilizzare/migliorare le disfunzioni visuo-spaziali ed i disturbi del sonno dei pazienti con DLB.

Obiettivo dello studio

Il presente studio si contestualizza nell'ambito di un più ampio progetto di caratterizzazione del sistema delle mRGC in un gruppo di pazienti con DLB e di valutazione dell'efficacia di un nuovo trattamento multimodale, "CBT plus BLT".

Nello specifico, lo scopo dello studio è di caratterizzare con un protocollo ad hoc di fMRI le risposte cerebrali in pazienti DLB a stimoli visivi e visuo-cognitivi, esplorando altresì possibili cambiamenti in tali risposte funzionali cerebrali mediate dal sistema mRGC dopo il trattamento multimodale "BLT plus CBT".

Referenze

- Ambar Akkaoui M, et al Psychogeriatrics. 2019 Mar 19. DOI: 10.1111/psyg.12448
- Berson DM, et al. Science. 2002;295:1070-3. DOI: 10.1126/science.1067262
- Cagnin A et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; 84(5):505-10. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304095
- Evangelisti S et al., Biochem Pharmacol. 2021 Sep;191:114488. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114488.
- Hattar S, et al. Science. 2002;295:1065-70. DOI: 10.1126/science.1069609
- La Morgia C, et al. Ann Neurol. 2016 Jan;79(1):90-109. DOI: 10.1002/ana.24548
- Lee CY, et al. Behav Neurol. 2018;2018:8320901. DOI: 10.1155/2018/8320901
- McKeith IG et al., Neurology. 2017;89(1):88-100. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004058
- Mitolo M et al. Dement Geriatr Cogn Disord. 2018;46(5-6):371-384. DOI: 10.1159/000494921
- Ortuno-Lizaran I, et al. Acta Neuropathol Commun. 2018 Sep 10;6(1):90.
- Schmidt TM, et al. Trends Neurosci. 2011;34:572-80. DOI: 10.1016/j.tins.2011.07.001
- Vandewalle G, et al. PLoS One 2007; 2:e1247. DOI: 10.1371/journal.pone.0001247
- Vandewalle G, et al. J Cogn Neurosci. 2013;25:2072-85. DOI: 10.1162/jocn_a_00450
- Weil RS, et al. Brain. 2016; 139(11):2827-2843. DOI: 10.1093/brain/aww175

Piano di attività

L'assegnista di ricerca lavorerà in un team multidisciplinare, collaborando con neuroradiologi, neuropsicologi, neurologi, fisici, ingegneri, MR specialist e tecnici di radiologia, dal momento che il progetto richiede competenze multidisciplinari.

In particolare, l'attività dell'assegnista sarà prevalentemente indirizzata sia ai protocolli di acquisizione delle indagini di RM funzionale, incluso il supporto tecnico alla somministrazione dei paradigmi sia alla successiva analisi delle immagini. Avrà quindi l'opportunità di apprendere l'utilizzo di software dedicati alla somministrazione di paradigmi fMRI, visualizzatori di immagini e software di analisi di immagini ottenute con metodiche avanzate di RM. Inoltre, l'assegnista avrà l'opportunità di acquisire competenze nell'ambito dell'assessment neuropsicologico.

Dall'inizio dell'attività l'assegnista di ricerca parteciperà alle riunioni interne, alla pianificazione e discussione di casi clinici ed ai seminari di approfondimento organizzati ad hoc sulle tematiche del progetto, presentando periodici report di aggiornamento sull'attività svolta.

Fanno inoltre parte del piano di formazione la frequenza a corsi di aggiornamento o di perfezionamento in tematiche specifiche per la realizzazione del progetto di ricerca o considerate funzionali alla formazione scientifica dell'assegnista di ricerca, oltre alla partecipazione a congressi scientifici pertinenti per la presentazione dei risultati ottenuti, unitamente alla stesura di articoli scientifici in extenso.

Fasi del progetto

I – Acquisizioni fMRI in pazienti DLB e soggetti di controllo sani

- Supporto tecnico alla somministrazione dei paradigmi fMRI mediante il software E-Prime (paradigma di stimolazione puramente visiva monocromatica, paradigma cognitivo di attenzione sostenuta, paradigma visuo-cognitivo che combina le due tipologie di stimolazione).
- Controllo del protocollo RM acquisito in termini di parametri, sequenze e qualità delle immagini (le sequenze fMRI sono acquisite nell'ambito di un più ampio protocollo RM multimodale per lo studio delle malattie neurodegenerative, che include per la valutazione iniziale dei pazienti e nei soggetti di controllo sani, immagini strutturali ad alta risoluzione, diffusion-weighted imaging, quantitative susceptibility mapping e spettroscopia del protone; mentre nella valutazione longitudinale dei pazienti è prevista solo l'acquisizione della sequenza strutturale e di fMRI).

II – Elaborazione dei dati

- Controllo della qualità dei dati e delle immagini acquisite.
- Elaborazione delle immagini fMRI tramite software open-source dedicati.
- Elaborazione delle performance (tempi di reazione) nel paradigma cognitivo.
- Valutazione delle mappe di attivazione cerebrale nel singolo soggetto.
- Analisi a livello di gruppo, confrontando pazienti DLB e soggetti di controllo.
- Estrazione di parametri quantitativi relativi alle attivazioni cerebrali ed eventuali correlazioni con gli altri parametri RM ottenuti (morfologici, microstrutturali e metabolici).

III – Studio longitudinale e di correlazione

- Analisi delle eventuali variazioni nelle mappe di attivazione e nelle performance tra la valutazione iniziale e quella longitudinale dopo il trattamento.
- Analisi statistiche di correlazione dei risultati fMRI con i dati neuropsicologici, neurooftalmologici e relativi alla qualità del sonno acquisiti sia alla baseline che al termine del trattamento.

