

PhD Course in Neuroscience XXXVI cycle, a.y. 2020/2021

n. 1 scholarship funded by the Departments of Excellence, PREMIA project linked to the research project: “Evaluation of diagnostic/prognostic markers in central nervous system diseases”, curriculum Neuroscience International Track (a joint curriculum with the University of Surrey – UK)

Abstract

In the last decade, there has been a growing attention in mental health problems in students in higher education. These are becoming increasingly common in University students, who represent a high-risk group for psychiatric disorders in different countries, such as Italy and the UK. University students may report distress related to major changes in lifestyle habits and academic worries, especially in the current scenario. For instance, these academic challenges encompass a new environment, a different peer group, and often include leaving home, managing finances independently, and starting to develop a new, more adult identity. This may lead to psychological, behavioral, and physical health conditions, as well as substance misuse and suicidal ideation. Thus, we need to understand more about student mental health and wellbeing, so that we can advance mental health care among University students. In this framework, digital health interventions appear as promising opportunities for tailored health promotion, holding many advantages for University students, who have easy access to new technologies. The project aims to compare students’ mental health at UNIMIB and UniSurrey, monitoring variations and distinctive features related to University lifestyle in a multiple-wave longitudinal design. The target group will be students aged 18 years or older enrolled in equivalent degree programs at UNIMIB and UniSurrey. To identify unmet mental health needs, a mixed methods research approach will be implemented, benefiting from relevant expertise from both UNIMIB and UniSurrey. A pilot, preventive, digital intervention will also be designed to prevent students’ mental health problems and to provide a feedback tailored on study results.

n.1 scholarship funded by Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “Carlo Besta”, linked to the project:” The unexplored side of Small Fiber Neuropathy: cognitive-behavioral profiles and their neurophysiological correlates”, curriculum Clinical Neurosciences.

Abstract

Rationale: To date, Small Fiber Neuropathy (SFN) has received little attention in terms of cognitive and behavioral assessment. SNF patients (SFN-P) have a severely reduced quality of life due to pain, which is characterized by both physical and psychological symptoms. In particular, anxiety, depression and fatigue are present in 15%-62% of cases, and their impact on cognitive performance has already been demonstrated. Considering structural and functional neuroimaging data, some altered brain responses has been reported in SFN-P. Neurophysiological studies on pain perception, using electroencephalography (EEG) to detect pain-related processing, has documented that it is determined by complex patterns of brain activity. Specifically, the early gamma-oscillations has been suggested to be a correlate of localized nociceptive processing. Considering that the

magnetoencephalography (MEG) has a higher spatial resolution than EEG and is particularly well suited for source localization procedures, the possibility of establishing EEG and MEG-based markers of chronic pain may help for the diagnosis, classification and therapy of chronic pain. Primary Aim: To identify new SFN-P clusters phenotypes according to their clinical, cognitive and behavioral functioning. Secondary aims: To use EEG-MEG to measure neural correlates involved in pain perception, investigating their possible relation with the previous identified neuropsychological profiles. Finally, the project will contribute to pain perception research, measuring SFN-P and HC brain correlates during an experimental conditioning paradigm. Study design: it is a cross-sectional monocentric study. SFN-P and healthy age-sex-education matched controls (HC) will perform a tailored-based neuropsychological assessment which investigates cognitive and behavioral functioning, coping strategies, reasoning/decision making processes and social cognition through standardized questionnaires and experimental paradigms. Between-group differences will be highlighted, and possibly unbiased clustering analyses will be performed to identify specific cognitive/behavioral profiles of SFN-P. All participants will undergo EEG-MEG registrations to explore subjects' brain oscillations during the resting state, pain-related stimulus responses (LE/SEP with pain) and pain-conditioned brain responses, elicited by a cognitive experimental conditioning paradigm. In all sessions, spatial and spectral abnormalities in brain activity will be quantified. Within- and between-group statistical analyses will be performed to define differences between SFN-P and HC in pain perception and to explore possible correlations between clusters of patients with specific cognitive-behavioral profiles and their EEG-MEG brain correlates. Project impact: The project would widen knowledge about SFN disease, investigating in a pioneer way patients' neuropsychological profile and their neurophysiological correlates. Moreover, it will contribute to the debated and still unresolved problem of neural indicators of pain.

Posizioni con Percorso Executive

n.1 posizione riservata ai dipendenti presso Casa di Cura Privata del Policlinico S.P.A., vincolato al progetto: “L’uso dei Paired Associative Stimulation protocols per il recupero motorio a seguito di lesione del sistema nervoso centrale”, curriculum Neuroscienze Cliniche

Introduzione

La riabilitazione motoria nel soggetto affetto da stroke ha permesso un miglioramento della Qualità della Vita ed una migliore gestione della disabilità (Pollock et al., 2014). Malgrado ciò, molti soggetti con stroke hanno una persistente limitazione della funzione dell’arto superiore e della mano (Kwakkel et al., 2003). Gran parte del recupero motorio adattativo in neuroriabilitazione è mediato da processi di apprendimento e plasticità cerebrale (Reis et al., 2009): su questo tema la letteratura scientifica si sta domandando se la sola riabilitazione motoria stia facendo abbastanza, osservando purtroppo una scarsa differenza clinicamente rilevante tra i diversi approcci convenzionali usati (Pollock et al., 2014, Winstein et al., 2016). Da qui l’esigenza di tecniche, dette di priming, che associate alla terapia motoria possano portare ad un vantaggio sinergico, come ad esempio le tecniche di stimolazione non invasiva (Non Invasive Brain Stimulation, NIBS) (Rothwell, 2016). Tra le molteplici modalità di neuromodulazione, la stimolazione magnetica transcranica (transcranial magnetic stimulation, TMS) ha mostrato un’induzione della plasticità neurale (Romei et al., 2016) e una modificazione del comportamento motorio in soggetti sani e affetti da danno del sistema

nervoso centrale (Hummel et al., 2006). In particolare, protocolli di Paired Associative Stimulation (PAS) si servono dell'associazione temporale di due tipologie di stimoli, ripetuti nel tempo: uno stimolo magnetico somministrato mediante impulsi singoli di TMS [TMS single pulse – tipicamente sulla corteccia motoria primaria (M1)] ed uno stimolo periferico (tipicamente una stimolazione elettrica del nervo mediano; Stefan et al., 2000). Caratteristica fondamentale delle stimolazioni appaiate del protocollo PAS è che entrambe, in maniera diretta o in maniera indiretta, attivino la stessa area – o lo stesso circuito – cerebrale. Tale protocollo sembra essere in grado di modulare l'eccitabilità corticale dell'area/circuito stimolati (Müller-Dahlhaus et al., 2010), seguendo regole di apprendimento Hebbiano (Hebb et al., 1949). Il protocollo PAS è infatti in grado di indurre un potenziamento (long-term potentiation, LTP) o una depressione (long-term depression, LTD) della plasticità nella corteccia motoria dell'uomo mediante la manipolazione dell'intervallo tra le due stimolazioni appaiate (interstimulus interval, ISI). Questa dipendenza temporale è una caratteristica fondamentale della plasticità associativa Hebbiana e, più del dettaglio, della cosiddetta spike-timing dependent plasticity (Markram et al., 2011, Wolters et al., 2003, Müller-Dahlhaus et al., 2010; Carson et al., 2013). Negli ultimi decenni un crescente numero di studi ha valutato l'efficacia del protocollo PAS anche nei disturbi del movimento, come ad esempio nel soggetto affetto da stroke, mostrando effetti in termini di aumento della eccitabilità corticale e del recupero motorio dell'arto superiore (Hummel et al., 2006, Carson et al., 2013; Wischnewski et al., 2016; Suppa et al., 2017). Recenti studi sul soggetto sano, hanno evidenziato la malleabilità dei protocolli PAS introducendone di nuovi in grado di sfruttare le proprietà cross-modali dei network cerebrali con caratteristiche di funzionamento mirror, inducendo plasticità associativa Hebbiana nelle corteccie sensorimotorie mediante il reclutamento delle vie visive (Zazio et al., 2019; Guidali et al., in review). Da qui l'estensione del paradigma PAS "classico" (Stefan et al., 2000, Castel-Lacanal et al., 2007) ha portato ad osservare fenomeni riconducibili all'induzione di plasticità Hebbiana nei soggetti sani quando viene introdotta una nuova afferenza periferica associata all'impulso TMS: uno stimolo visivo raffigurante un movimento (mirror-PAS, m-PAS) (Guidali et al., in review) o uno stimolo visivo raffigurante un tocco (cross-modal PAS) (Zazio et al., 2019). Ad oggi, l'utilità clinica del m-PAS non è stata ancora studiata sul paziente affetto da danno del sistema nervoso centrale.

Obiettivi del progetto di ricerca di dottorato

Il presente progetto di dottorato ha come obiettivi:

- *verificare l'effetto a breve termine (studio pilota – FASE 1) e a lungo termine (trial clinico – FASE 2) di un protocollo m-PAS in termini di induzione di plasticità cross-modale mediante il reclutamento di vie visive in pazienti adulti con stroke, confrontando gli effetti neurofisiologici e clinici rispetto al PAS "classico";*
- *indagare quali siano i predittori della risposta terapeutica al m-PAS, considerando il ruolo di fattori clinici (gravità del deficit motorio, presenza di deficit cognitivi, tempo trascorso dall'ictus) e neurobiologico e neurofunzionale (sede lesionale, funzionalità tratto cortico-spinale, predisposizione genetica) (FASE 3).*
- *estendere il m-PAS al recupero di disordini motori nella malattia di Parkinson: L'ipotesi è che la popolazione affetta da stroke (il quale causa un disturbo di movimento per danno di M1) possa rispondere diversamente alla stimolazione rispetto a popolazioni con malattie neurodegenerative (FASE 4);*

Il presente progetto permetterà di sviluppare un nuovo protocollo terapeutico, utilizzabile come coadiuvante la terapia fisica convenzionale, per la promozione del recupero motorio a seguito di lesione del sistema nervoso centrale in pazienti adulti, e offrirà nuove evidenze empiriche sul ruolo di circuiti visuo-motori nella plasticità e recupero post-lesionale.

Bibliografia

- Carson, R. G., & Kennedy, N. C. (2013). Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 823.
- Castel-Lacanal, E., Gerdelat-Mas, A., Marque, P., Loubinoux, I., & Simonetta-Moreau, M. (2007). Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in healthy subjects and post-stroke patients. *Experimental brain research*, 180(1), 113-122.
- Guidali G., Carneiro Souza I. M. & Bolognini N. (under review – Brain Stimulation). Hebbian learning drives the emergence of motor resonance.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior: a neuropsychological theory* (Wiley, ed.).
- Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke?. *The Lancet Neurology*, 5(8), 708-712.
- Kwakkel, G., Kollen, B. J., van der Grond, J., & Prevo, A. J. (2003). Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke*, 34(9), 2181-2186.
- Markram, H., Gerstner, W., & Sjostrom, P. J. (2011). A history of spike-timing-dependent plasticity. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 3(August), 1–24.
- Müller-Dahlhaus, F., Ziemann, U., & Classen, J. (2010). Plasticity resembling spike-timing dependent synaptic plasticity: the evidence in human cortex. *Frontiers in synaptic neuroscience*, 2, 34.
- Pollock, A., Farmer, S. E., Brady, M. C., Langhorne, P., Mead, G. E., Mehrholz, J., & van Wijck, F. (2014). Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., ... & Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(5), 1590-1595.
- Romei, V., Thut, G., & Silvanto, J. (2016). Information-based approaches of noninvasive transcranial brain stimulation. *Trends in Neurosciences*, 39(11), 782-795.
- Rothwell, J. C. (2016). Can motor recovery in stroke be improved by non-invasive brain stimulation?. In *Progress in Motor Control* (pp. 313-323). Springer, Cham.
- Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L. G., Benecke, R., & Classen, J. (2000). Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*, 123(3), 572-584.
- Suppa, A., Quartarone, A., Siebner, H., Chen, R., Di Lazzaro, V., Del Giudice, P., ... & Classen, J. (2017). The associative brain at work: evidence from paired associative stimulation studies in humans. *Clinical Neurophysiology*, 128(11), 2140- 2164.
- Winstein, C. J., Wolf, S. L., Dromerick, A. W., Lane, C. J., Nelsen, M. A., Lewthwaite, R., ... & Azen, S. P. (2016). Effect of a task-oriented rehabilitation program on upper extremity recovery following motor stroke: the ICARE randomized clinical trial. *Jama*, 315(6), 571-581.
- Wischnewski, M., & Schutter, D. J. (2016). Efficacy and time course of paired associative stimulation in cortical plasticity: Implications for neuropsychiatry. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 732-739.
- Wolters, A., Sandbrink, F., Schlottmann, A., Kunesch, E., Stefan, K., Cohen, L. G., ... Classen, J. (2003). A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 89(5), 2339–2345.
- Zazio, A., Guidali, G., Maddaluno, O., Miniussi, C., & Bolognini, N. (2019). Hebbian associative plasticity in the visuo-tactile domain: A cross-modal paired associative stimulation protocol. *NeuroImage*, 201, 116025.

n.1 posizione riservata a dipendenti presso Sanofi S.p.A., vincolato al progetto: "Identificazione ed analisi di nuovi biomarcatori clinici e prognostici con il supporto di un pannello di selezione di geni per l'iniziale diagnosi precoce di pazienti affetti da patologie neurologiche trattabili con esordio nell'età adulta", curriculum Neuroscienze Cliniche

Profilo

Country Medical Manager

Progetto

Il progetto di ricerca si svolgerà nell'ambito delle patologie neuromuscolari e specificatamente in un sottogruppo di queste, ovvero quelle rare geneticamente determinate e potenzialmente trattabili, rappresentate maggiormente dalle malattie metaboliche. La caratterizzazione morfologica ed immunocitologica, tramite biopsia e/o immagini diagnostiche, combinata alla raccolta di indicatori biochimici ed all'analisi dei profili di espressione di geni coinvolti in specifici percorsi metabolici saranno gli obiettivi fondamentali da raggiungere in questa ricerca al fine modulare una corretta e precoce diagnosi, nonché il monitoraggio alla successiva risposta alla terapia.

La definizione di Malattie Rare è per molti aspetti limitativa, in quanto identifica solo la loro bassa o bassissima frequenza. Di fatto, non fornisce un'idea delle dimensioni sociali di queste malattie, attualmente stimate nel numero di 7-8.000, con alcune centinaia di milioni di persone affette a livello mondiale; delle difficoltà dei pazienti e delle loro famiglie ad ottenere diagnosi tempestive, a mettersi in contatto con Centri e professionisti "esperti"; della inadeguatezza delle conoscenze scientifiche, che precludono spesso di ottenere cure e prese in carico efficaci; della complessità di quadri clinici, sovente multisistemici, che richiedono l'intervento coordinato di numerosi specialisti; della loro gravità, che in circa 1/4 di queste malattie riduce le aspettative di vita a meno di 5 anni; della loro cronicità, spesso nel contesto di un'evoluzione e di una progressione del quadro clinico; della loro trasversalità, sia in termini di età delle persone affette, che delle specializzazioni mediche interessate; dell'eterogeneità delle loro origini, che in circa 1'80-90% dei casi sono genetiche. Inoltre, le Malattie Rare essendo spesso caratterizzate da un progressivo coinvolgimento multisistemico sono causa di una grave disabilità, con conseguenti elevati costi di gestione del paziente e della sua qualità di vita. Infatti, si associa una disabilità rilevante caratterizzata da un insieme di deficit progressivi, come disturbi cognitivi, motori, sensoriali, psichiatrici/comportamentali, epilessia.

La diagnosi eziologica è difficile sia per il neurologo sia per il genetista, in considerazione del solo quadro clinico solitamente eterogeneo e complesso da diagnosticare, soprattutto nell'adulto. Infatti, nell'adulto, più spesso rispetto all'infanzia, possono essere presenti altre patologie e/o fattori di rischio tali per cui si tende ad evitare ulteriori approfondimenti clinici o diventano motivo di misdiagnosi, come ad esempio la Malattia di Pompe ad esordio tardivo (LOPD).

La ricerca dedicata a queste malattie vede il nostro Paese ai primi posti in Europa per il numero dei progetti e delle sperimentazioni, nonché per i risultati nella ricerca clinica, preclinica e di base, nella identificazione di nuovi marcatori e nella messa a punto di test diagnostici innovativi.

Con queste ultime metodiche di screening genetico, i nuovi casi vengono riconosciuti e diagnosticati sempre maggiormente, più o meno tardivamente. Il ritardo diagnostico è ormai largamente riconosciuto avere un impatto importante sulla storia naturale di malattia questi pazienti, tale per cui una diagnosi precoce ed un inizio di terapia tempestivo modifica la progressione di malattia, le complicanze e la qualità di vita a lungo termine di questi pazienti.

Per quanto riguarda le problematiche relative agli aspetti clinici, un aspetto molto importante è la disponibilità di indicatori di malattia affidabili, misurabili ed oggettivi che non siano influenzabili dal clinico e dalla collaborazione del paziente.

Se da una parte sono disponibili parametri oggettivi, il grado di coinvolgimento muscolare rimane difficile da valutare, soprattutto nei pazienti con Malattia di Pompe. Attualmente, sono in uso test clinici (di forza, di funzione motoria e respiratoria), che tuttavia sembrano essere specifici per sottogruppi di pazienti e richiedono competenze mediche specifiche e collaborazione da parte del paziente stesso. Test biochimici e/o basati su immagini, quali il glucosio tetrasaccaride in plasma ed urine, l'ecografia muscolare, la risonanza magnetica nucleare muscolare, richiedono ulteriori validazioni.

La diagnosi tardiva limitando l'efficacia di trattamento (enzimi sostitutivi) che risultano più efficaci all'inizio dell'esordio dei sintomi - e talora anche prima nella fase presintomatica - è fondamentale per rallentare il danno neurologico e muscolare solitamente irreversibile (sulla base delle caratteristiche proprie del tessuto nervoso e muscolare). L'esperienza con le terapie enzimatiche sostitutive nella Malattia di Pompe ha dato conferme nella letteratura e nei dati della Real World Evidence.

In tale contesto, il programma di implementazione di un pannello di geni per lo screening delle patologie genetiche trattabili in ambito neurologico nell'adulto potrebbe riflettere positivamente in una diagnosi precoce con conseguente inizio tempestivo della terapia più adeguata.

L'obiettivo del progetto è volto alla costruzione di una piattaforma di un limitato pannello genetico comprensivo di quei geni principalmente coinvolti nelle malattie neuromuscolari, dove esiste una opzione terapeutica, come per la Malattia di Pompe, per la diagnosi precoce di pazienti adulti con fenotipo suggestivo di malattia neurodegenerativa.

In un secondo momento sarà importante stabilire se l'ecografia muscolare, insieme agli altri parametri biochimici e genetici individuati, possa rappresentare un biomarcatore qualitativo e quantitativo del danno muscolare con finalità di prognosi e di monitoraggio nella risposta al trattamento per i soli pazienti LOPD.