

CONNETTOMA FUNZIONALE COME PREDITTORE DI EVOLUZIONE CLINICA NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON DRUG-NAIVE

Antonio De Mase

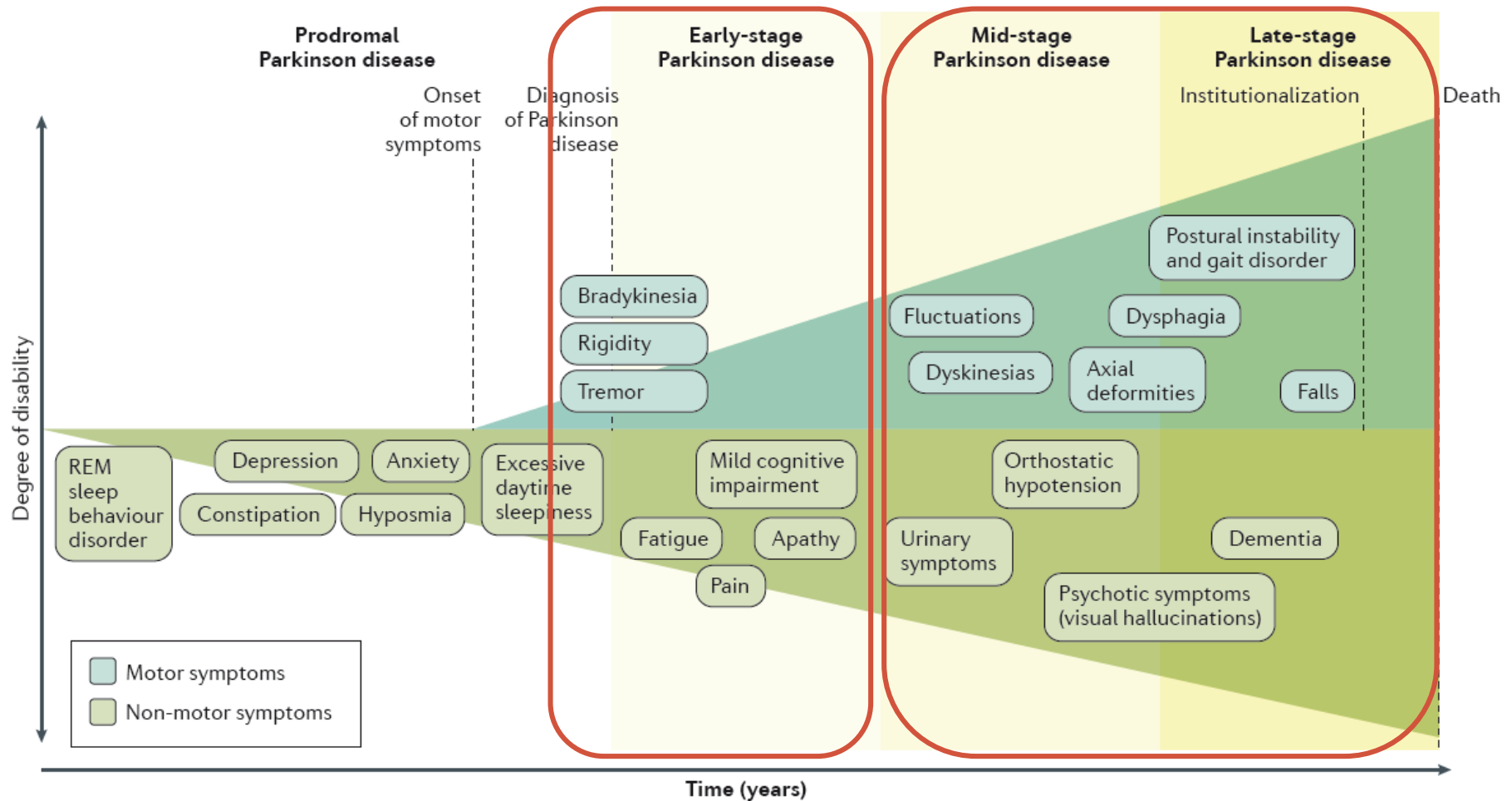
Movement Disorders Unit

First Division of Neurology

University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy



La storia naturale della Malattia di Parkinson (PD)



Decadimento cognitivo lieve (MCI) nel PD

- Riguarda fino all'50% dei pazienti con PD durante il decorso di malattia

[Goldman et al., 2015]

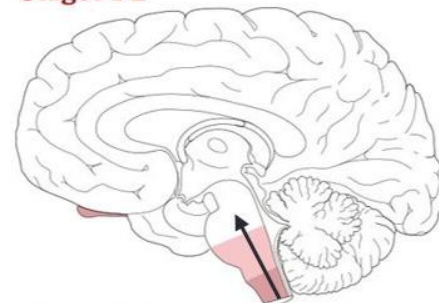
- Colpisce tra il 20 e il 40% dei pazienti affetti da MP all'esordio di patologia, rappresentando un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza

[Goldman et al., 2015]

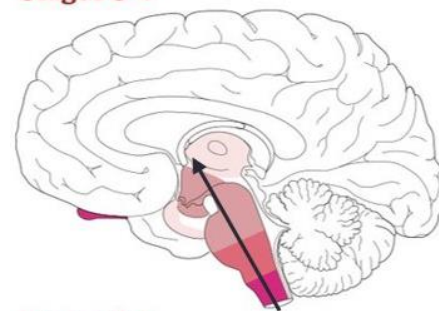
- Differenti pattern, uno fronto-striatale e l'altro posteriore, sono stati associati a differenti deficit cognitivi e differente rischio di progressione

[Kehagia et al., 2013]

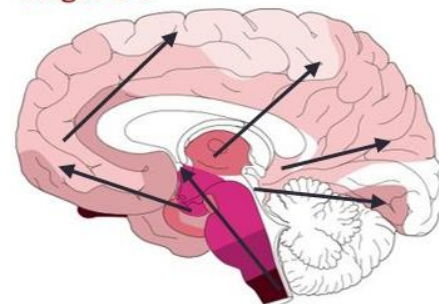
Stages 1-2



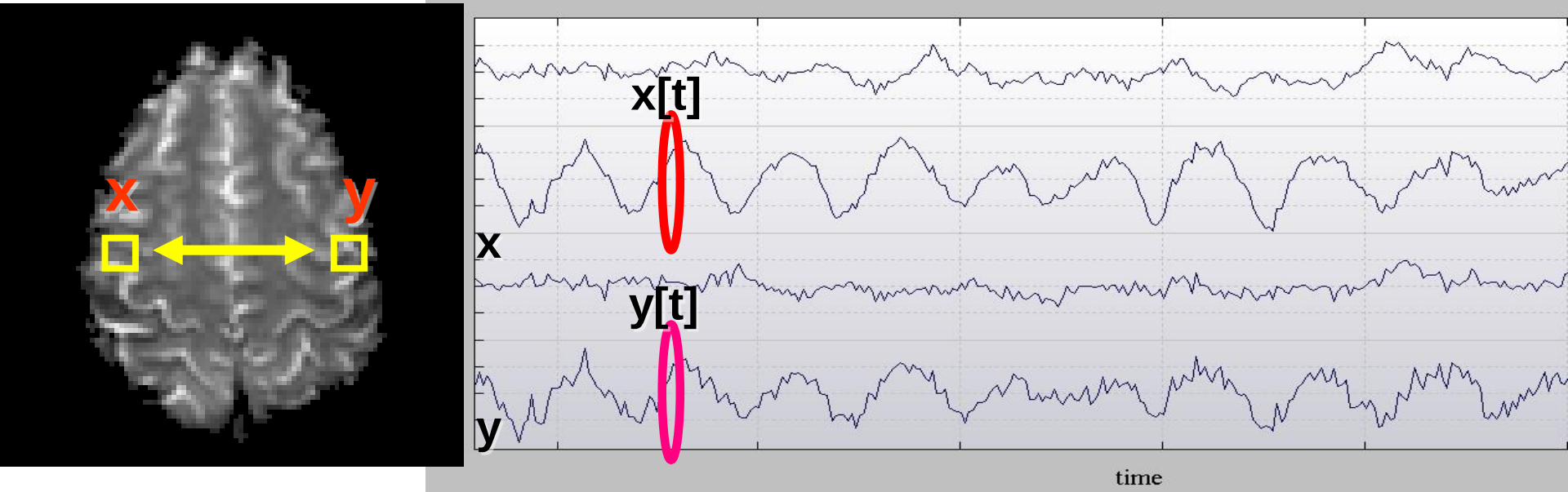
Stages 3-4



Stages 5-6



RM funzionale a riposo

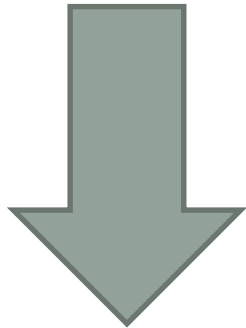


- RM funzionale a riposo (RS-fMRI) permette lo studio della distribuzione temporale delle fluttuazioni spontanee a bassa frequenza (tra 0.01Hz e 0.1Hz) del segnale BOLD (Blood oxygenation level dependent)
[Raichle et al., 2001]
- Diversi studi di RS-fMRI sono stati effettuati in pazienti con MP, applicando differenti approcci analitici
[Leherency et al., 2016]

Analisi dei grafi (1)

Un grafo è un modello matematico costituito da:

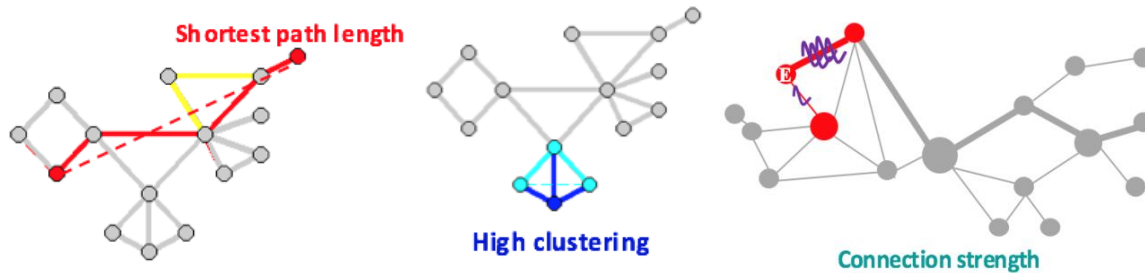
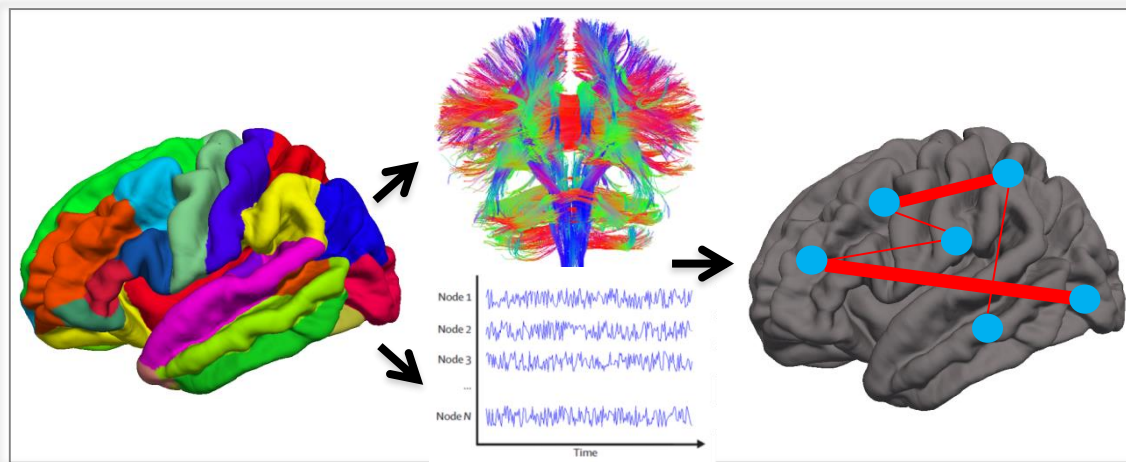
- **NODI**= due punti o insiemi
- **LINKS**= connessioni tra essi



- Nodi = aree cerebrali
- Links= connessioni



Analisi dei grafi (2)



Whole brain:

- mean nodal strength
- mean path length
- mean local efficiency
- mean clustering coefficient

Lobar analysis:

- Frontal
- Parietal
- Temporal
- Occipital
- Sensori-motor
- Basal ganglia

Network Based Statistics (NBS)

Obiettivi

- Analizzare la connettività cerebrale intrinseca in una ampia coorte di pazienti con PD drug-naive, applicando un approccio connettomico di graph-analysis a dati di rs-fMRI
- Valutare se la connettività funzionale possa predire l'evoluzione clinica e cognitiva della patologia del tempo in un sottogruppo di pazienti con MP drug-naive cognitivamente integri e seguiti per 36 mesi

Progressione motoria: materiale e metodi

- **147** pazienti con PD drug-naive
- 38 controlli sani (HC) matchati per età e sesso

Valutazione clinica:

- Dati motori, non motori e cognitivi al baseline e ogni 6 mesi fino a **36 mesi**

Risonanza magnetica:

- **RS-fMRI**: graph-analysis e **Network-based statistics** ($p < 0.01$, 10000 permutazioni)
- **VBM**: Analisi morfometrica, usando software SPM12 ($p < 0.05$ corretto)



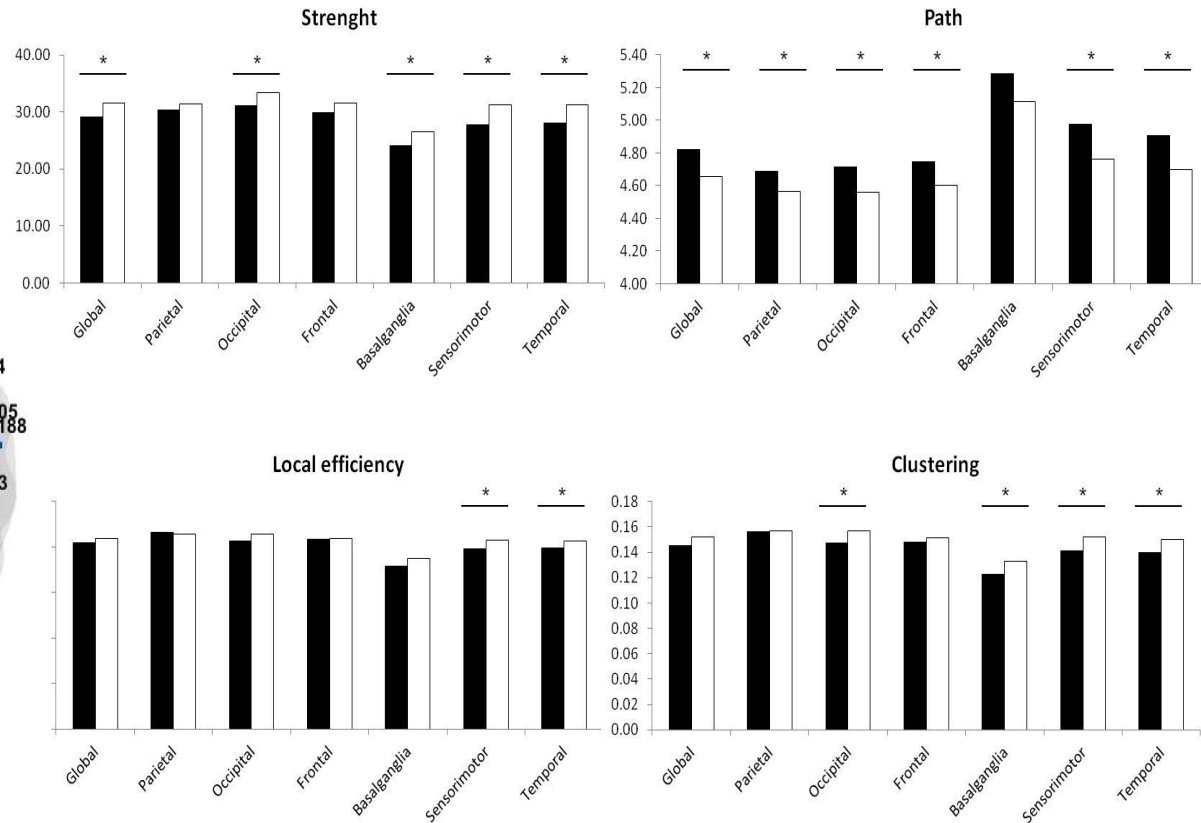
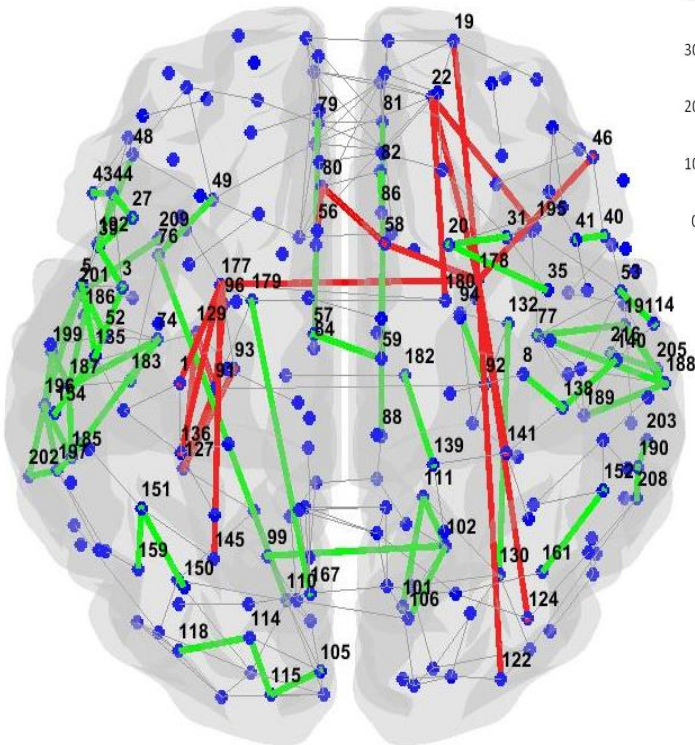
MRI 3T GE scan

Caratteristiche cliniche e demografiche al baseline

Variabili	HC n=38 media±SD	MP n=147 media±SD	P
Age	60.3±5.7	62.0±10.7	0.191
Sex (M/F)	18/20	77/70	0.310
Disease duration (months)	-	16.5±8.7	-
mH&Y	-	1.5±0.2	-
UPDRS III	-	21.5±4.5	-
Phenotypes (TR/PIGD)	-	60/57	-
Total NMSS	-	17.1±14.5	-
MoCA	-	25.8±4.9	-

Risultati (1): PD < HC

■ PD □ HC

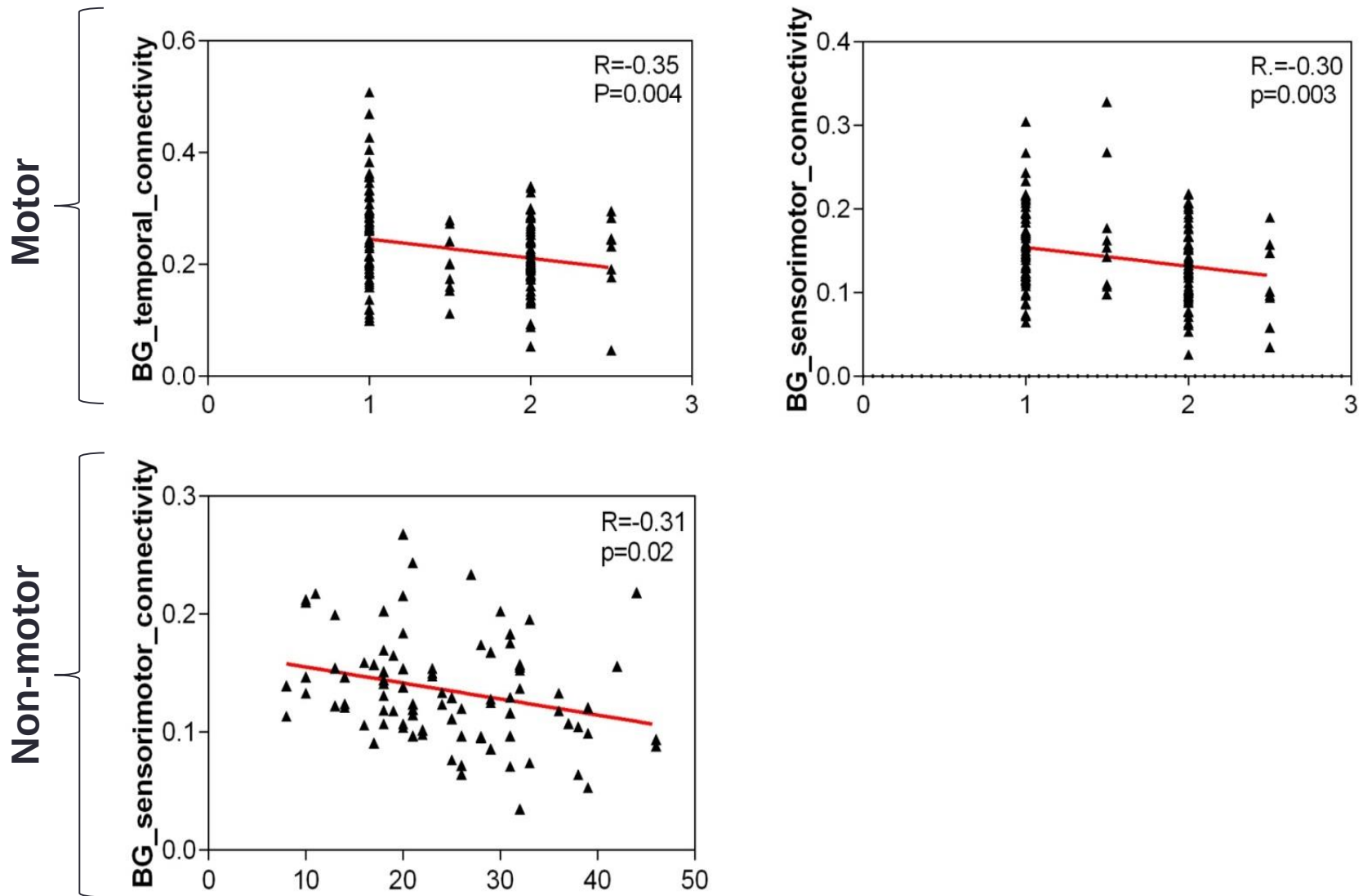


— Principal connected component

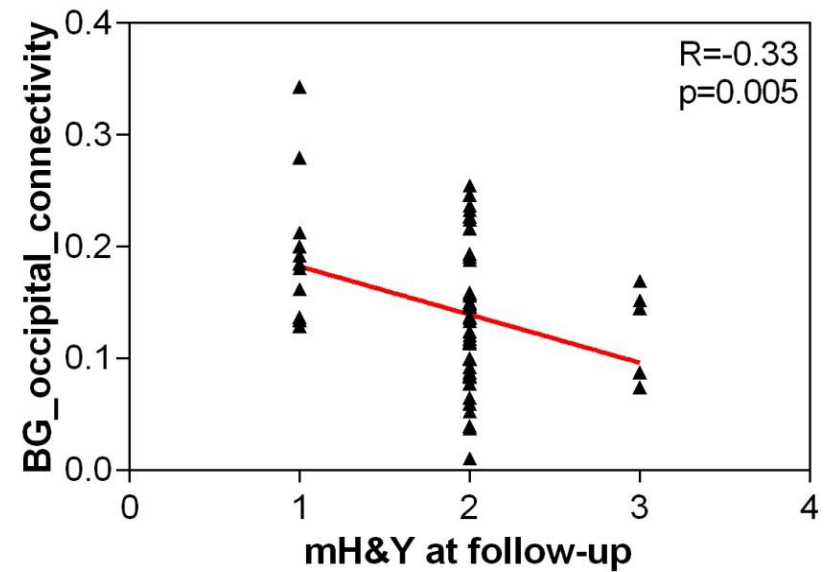
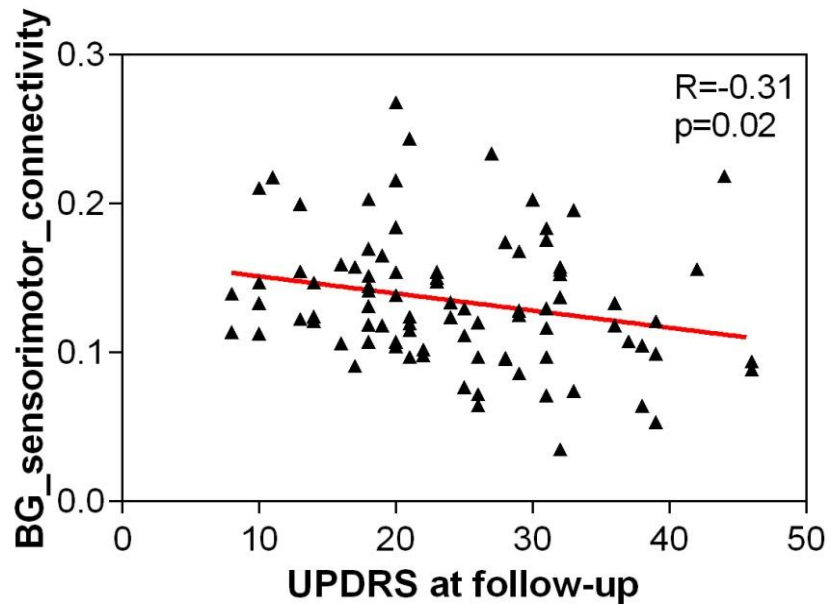
— Other affected components

$p < 0.01$ permuted t test

Risultati (2): analisi di correlazione (baseline)



Risultati (3): analisi di correlazione (follow-up)

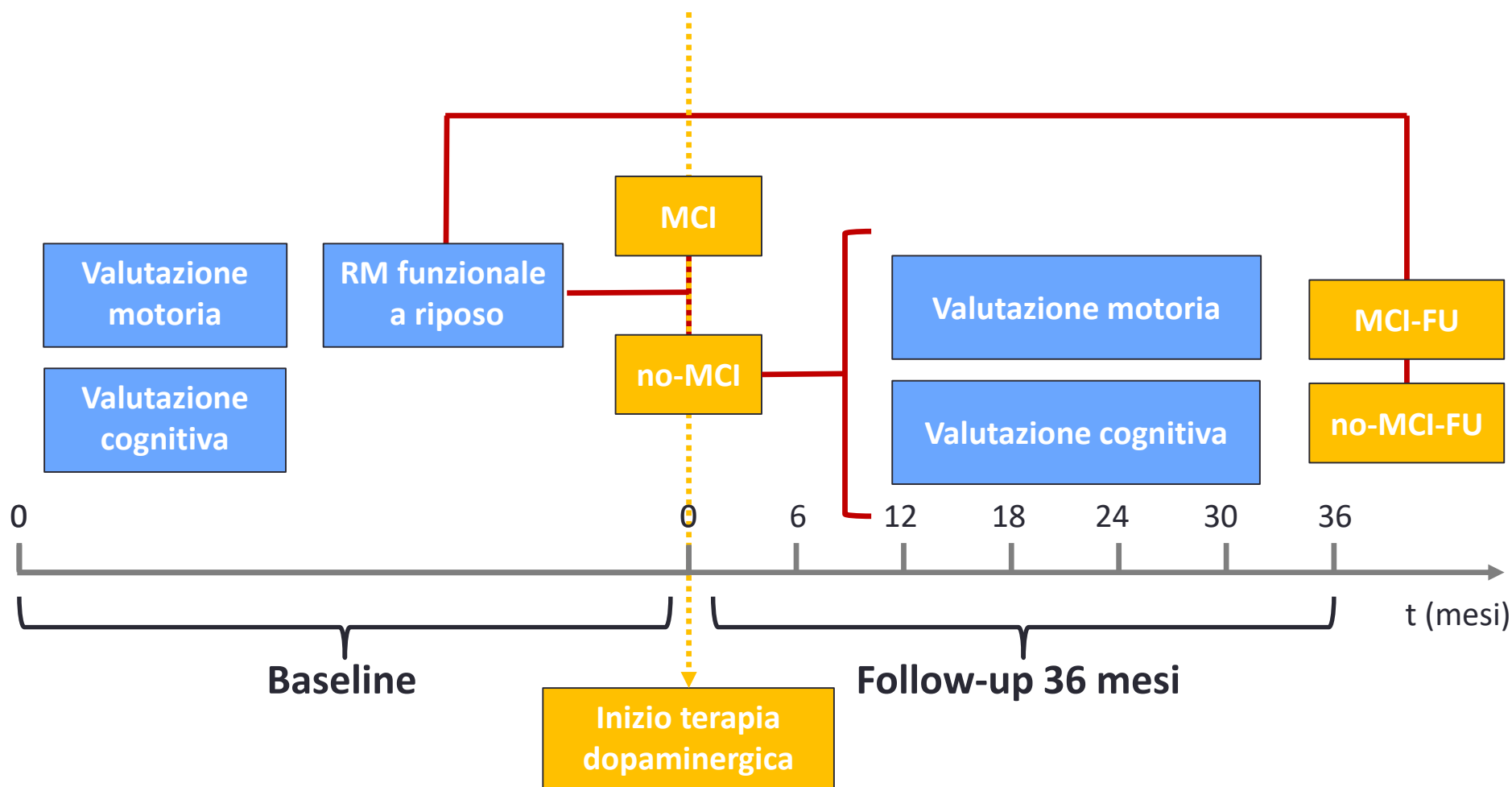


Risultati (4): modello di regressione

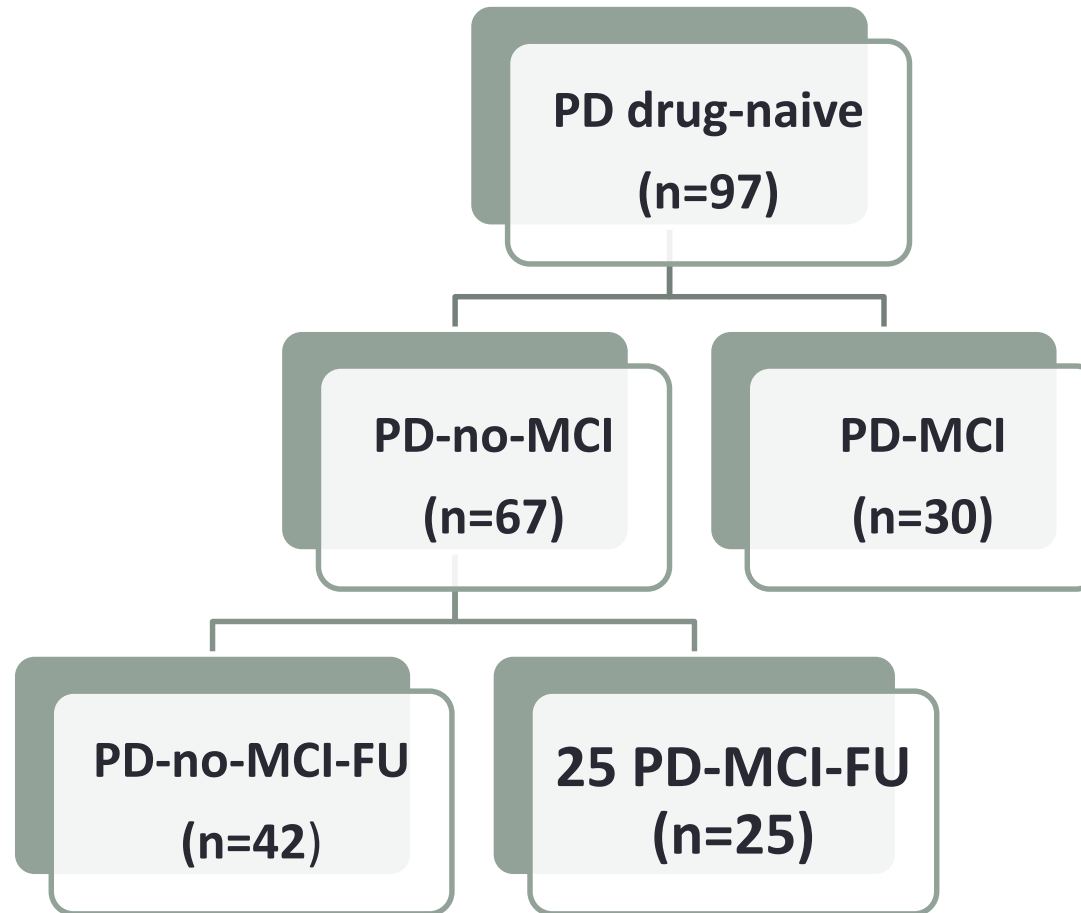
	Analisi multivariata p-value
Age	0.09
Sex	0.22
H&Y at baseline	0.61
UPDRS III at baseline	0.22
Disease duration	0.19
MoCA	0.21
Phenotypes	0.37
BG-occipital connectivity	0.01

Predittore indipendente di necessità di levodopa a 36 mesi

Progressione cognitiva: disegno dello studio



Progressione cognitiva: materiale e metodi



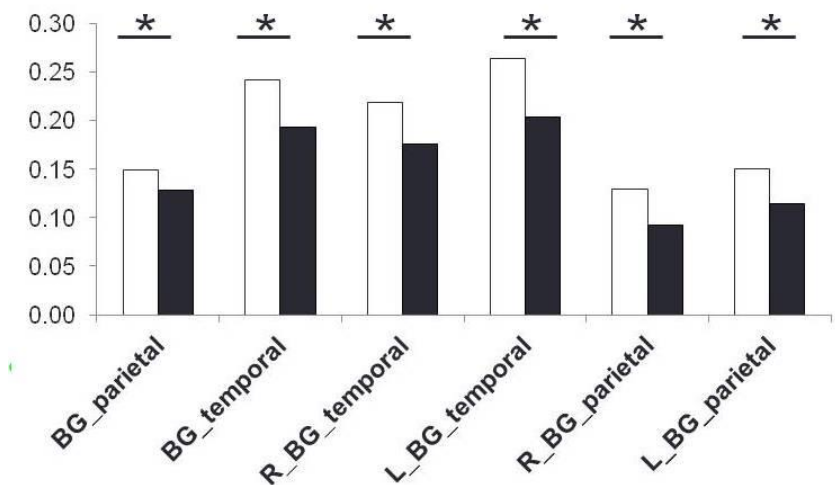
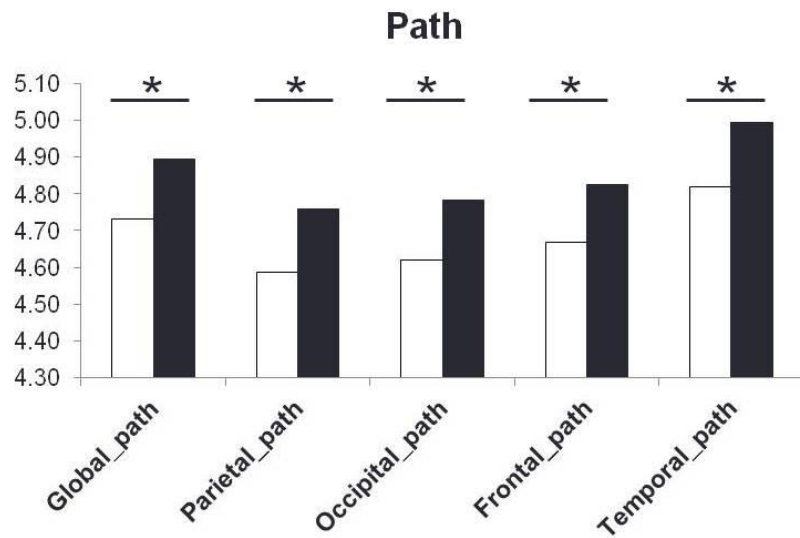
- Rivalutazione neuropsicologica ogni 12 mesi per **36** mesi (MDS Task Force, II livello, Litvan et al., 2012)

Dati demografici e clinici al baseline di pazienti con e senza MCI

Variabile	PD-no-MCI (n=67) media±DS	PD-MCI (n=30) media±DS	p-value
Età	62.0±10.7	64.2±7.3	0.091
Genere (M/F)	36/31	17/13	0.210
Durata di malattia (months)	16.5±8.7	17.4±8.6	0.291
H&Y	1.5±0.2	1.6±0.1	0.234
UPDRS III	18.5±4.5	21.8±8.2	0.088
Scolarità	10.5±4.7	10.9±4.6	0.232
Fenotipo (TR/PIGD)	37/30	13/17	0.210
NMSS totale	21.1±14.5	30.4±30.8	0.040
BDI	5.8±1.0	6.1±1.5	0.102
MoCA	23.1 ±2.9	20.1±2.7	0.002
Z-score esecutivo	-0.3±0.8	-1.8±0.9	<0.001
Z-score attenzione/memoria di lavoro	-0.0±0.4	-1.1±0.8	<0.001
Z-score visuo-spaziale	-0.4±0.7	-2.1±1.2	<0.001
Z-score linguaggio	9.1±0.6	5.2±0.5	<0.001
Z-score memoria	-0.6±0.5	-1.5±0.7	<0.001

Risultati (1): PD-MCI < PD-no-MCI

□ PD-no-MCI ■ PD-MCI

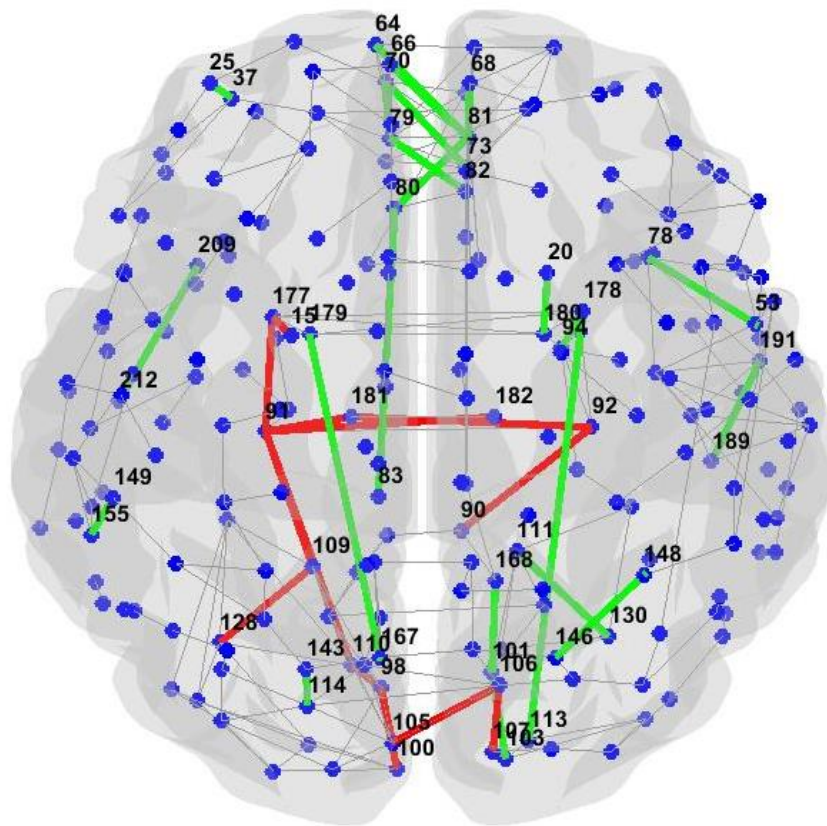


$p < 0.01$ _{permuted t test}

Dati demografici e clinici al baseline di pazienti con e senza MCI al follow-up

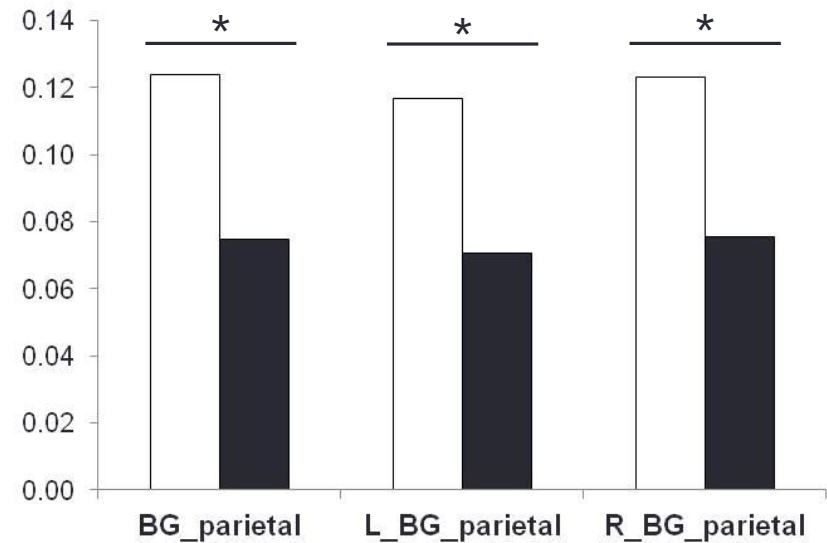
Variabile	PD-no-MCI-FU (n=42) media±DS	PD-MCI-FU (n=25) media±DS	p-value
Età	60.0±10.7	63.2±7.3	0.191
Genere (M/F)	20/22	12/13	0.810
Durata di malattia (months)	16.3±8.7	16.8±8.1	0.291
H&Y	1.5±0.2	1.6±0.1	0.234
UPDRS III	18.5±4.5	21.8±8.2	0.088
Scolarità	10.5±4.7	10.9±4.6	0.232
Fenotipo (TR/PIGD)	23/19	11/14	0.211
NMSS totale	21.1±14.5	20.4±30.8	0.210
BDI	5.5±0.8	5.7±1.5	0.232
MoCA	23.1 ±2.9	23.1±2.7	0.210
Z-score esecutivo	-0.3±0.8	-0.5±0.8	0.291
Z-score attenzione/memoria di lavoro	-0.1±0.4	-0.0±0.4	0.234
Z-score visuo-spaziale	-0.4±0.7	-0.3±0.7	0.210
Z-score linguaggio	9.1±0.6	8.1±0.6	0.191
Z-score memoria	-0.6±0.5	-0.4±0.5	0.134

Risultati (2): connettività funzionale
PD-MCI-FU < PD-no-MCI-FU



□ PD-no-MCI-FU ■ PD-MCI-FU

Basal ganglia connectivity



 Principal connected component

Other affected components

p<0.01 permuted t test

Risultati (3): Analisi di regressione

	PD (n = 67)	
	Analisi univariata	Analisi multivariata
	p-value	p-value
Variabili demografiche		
Età	0.03	0.07
Sesso	0.12	0.22
Variabili cliniche		
MoCA al baseline	0.09	0.12
Fenotipo clinico (PIGD/TR)	0.23	0.22
Durata di malattia al baseline	0.69	0.71
Variabili di rs-fMRI		
Connettività funzionale tra gangli della base e lobo parietale destro	0.02	0.03
Connettività funzionale tra gangli della base e lobo parietale sinistro	0.01	0.02

Predittore indipendente di MCI al follow-up

Conclusioni

- Alterazioni nell'architettura funzionale globale sono presenti già nelle prime fasi di PD, e sono ancor più evidenti se al momento della diagnosi è presente MCI
- Il pattern di connettività funzionale potrebbe riflettere la presenza di diffuse e precoci alterazioni neuropatologiche in pazienti con maggior rischio di progressione motoria e cognitiva nel tempo
- L'utilizzo combinato di strumenti clinici e di neuroimaging potrebbe permettere di stratificare il rischio di progressione clinica e cognitiva della PD nel tempo



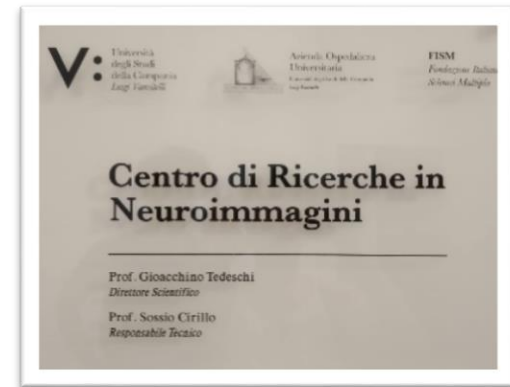
Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli

Dept. Neurology

Chair: G. Tedeschi

Movement Disorders Unit

- A. Tessitore
- R. De Micco
- A. Giordano
- M. Siciliano
- F.P. Bonifacio
 - S. Satolli
 - S. Aramini



Clinical Neuroimaging Lab

- M. Cirillo
- S. Cirillo
- F. Esposito
- G. Caiazzo
- F. Di Nardo



Neuroimaging Research Unit

Vita-Salute San Raffaele University

- M. Filippi
- F. Agosta
- S. Basaia

Grazie!

