

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari



Massimo Contini
massimo.contini@unifi.it

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

Le Malattie Neurodegenerative (MND) hanno un'alta incidenza di morbilità e mortalità nella popolazione mondiale e sono in costante crescita nei paesi con più alto tenore di vita, diventando sempre più un'importante voce di spesa per il sistema sanitario di ogni paese.

In Italia circa 1.200.000 (Piano Nazionale Demenze) persone sono affette dalla malattia di Alzheimer e Circa 230.000 (Istituto Superiore Sanità) dal Morbo di Parkinson.

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

- Sfortunatamente i pazienti affetti da MND molto spesso iniziano il loro trattamento quando la malattia è in uno stato sintomatico che coincide di per se con uno stato avanzato della stessa ed una conseguente riduzione della possibilità di ottenere una prognosi migliore
- Per tutte queste ragioni non c'è dubbio che l'approccio più efficace inizia con la **diagnosi precoce**

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

- Lo scopo di questa comunicazione è di presentare un nuovo approccio per la diagnosi precoce delle MND, basato sull'individuazione di una variazione nell'esecuzione dei movimenti oculari,

Tenendo a mente, dal nostro punto di vista, che il miglior approccio dovrà essere allo stesso tempo:

- Non invasivo
- Facilmente ripetibile
- A basso costo

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

Le Malattie Neurodegenerative sono caratterizzate da:

- Un esordio insidioso, spesso preceduto da un lungo periodo di normale funzionalità del SNC
- Un andamento gradualmente progressivo

Così per affrontare al meglio la loro evoluzione temporale avremo bisogno di:

- Effettuare una diagnosi precoce (da estendere su larga scala mediante screening della popolazione)
- Seguire l'andamento della malattia per lunghi periodi di tempo
- Monitorare costantemente l'efficacia della terapia farmacologica

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

L'altra linea di evidenza che abbiamo seguito nel nostro approccio è basata sul fatto che:

I) Un deficit del controllo motorio è sempre presente nelle MND, incluso un deficit di controllo dei movimenti oculari, come risulta ben documentato in letteratura:

AD

I pazienti affetti da AD presentano alterazioni considerevoli delle saccadi e dei movimenti di inseguimento lento e variazioni della sequenza dei movimenti oculari durante l'esecuzione di compiti più complessi come la ricerca visiva e l'esplorazione della scena visiva (Molitor Rj, et al.)

PD

I pazienti affetti da PD presentano invece un aumento dei tempi di fissazione (Tsitsi P et al.) o una diminuzione dell'efficienza dei movimenti di convergenza (Gupta P. et al.), cambiamenti nella visione a colori, nella sensibilità al contrasto e ancora, difficoltà nella valutazione di test visivi più complessi come il riconoscimento di un'emozione espresso sul volto di un altro (Weil RS, et al.)

II) Il deficit del controllo motorio inizia quasi sempre dalla Perdita del controllo dei movimenti più fini (Principles of Neuroscience Scott SH and Kalaska JF 2021).

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

- Ecco perchè i movimenti oculari sono stati scelti come candidato ideale per esplorare il deficit di Sistema del controllo motorio in generale e in particolare per individuare l'inizio precoce delle MND

Questo infatti è vero:

- Da un punto di vista teorico
- Da un punto di vista pratico

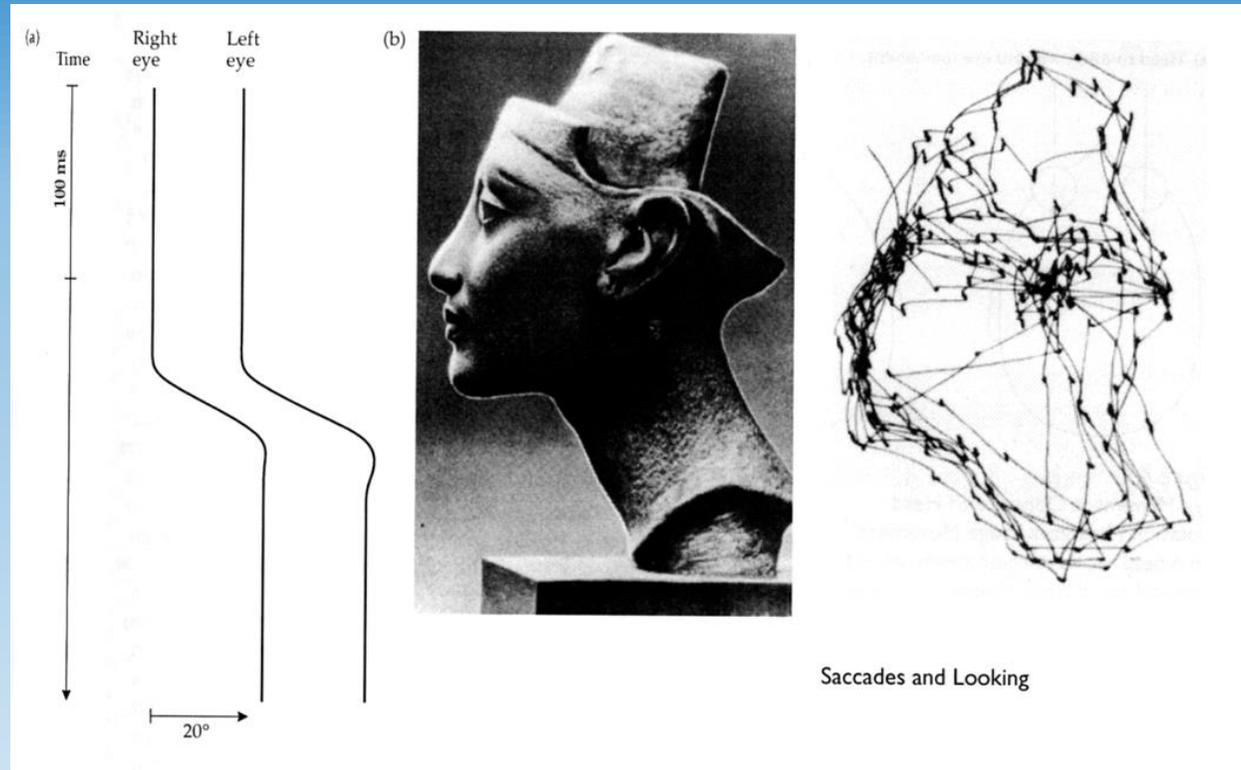
Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

Da un punto di vista teorico:

- Non c'è dubbio che i movimenti oculari siano tra i più accurati e i più precisi del nostro repertorio motorio
- Ed inoltre i movimenti oculari sono legati all'acquisizione della più importante informazione sensitiva per il nostro SNC che è l'informazione visiva

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

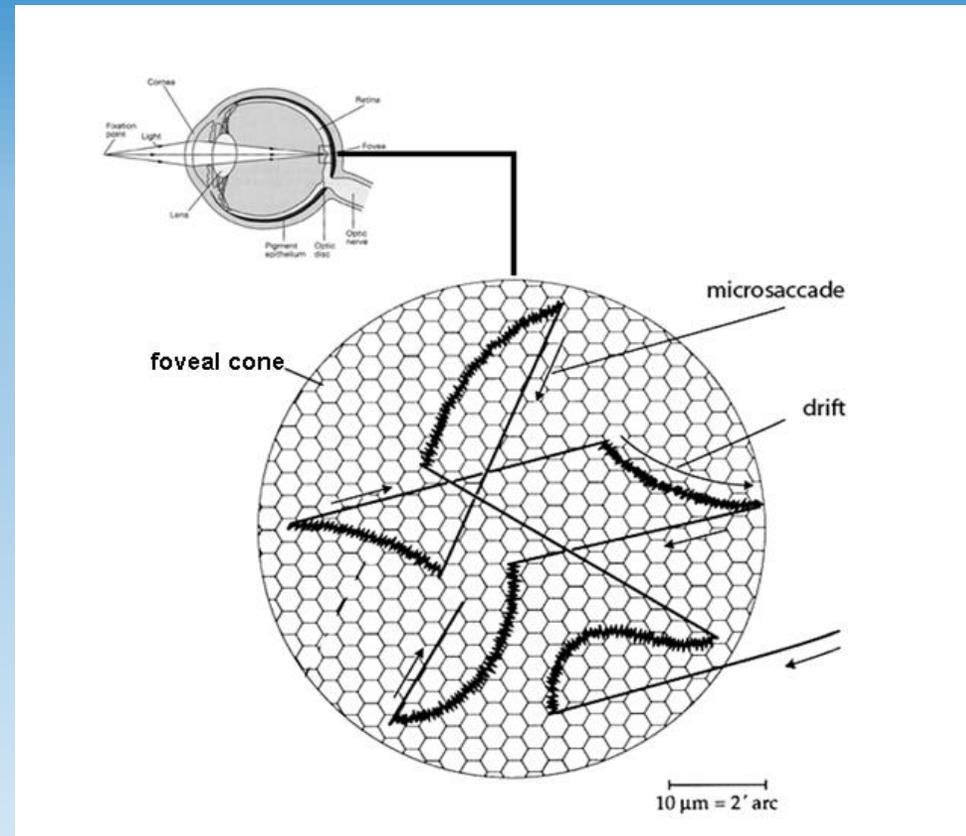
Fig.1: **SACCADE**



(a) Ampiezza in radianti dei movimenti coniugati dell'occhio in seguito all'esecuzione di un movimento saccadico; (b) testa di Nefertiti, a destra la sequenza dei movimenti saccadici mostrati come line sottili che connettono due punti di fissazione riproducono la figura osservata; I punti di fissazione tra le saccadi coincidono con I punti dell'immagine in cui è massima la variazione di contrasto (Westheimer G 1954)

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

Fig. 2: **MICROSACCADI E MOVIMENTI DI DRIFT**



Movimenti oculari durante la fissazione

Posizione dell'occhio relative all'area dei coni centrali della fovea durante la fissazione di un punto nell'arco di 10 secondi (Pritchard RM 1961). Le frecce indicano i diversi movimenti oculari che si realizzano durante la fissazione: movimenti di drift o scorrimento che scansionano finemente un gruppo di coni foveali contigui; movimenti microsaccadici che spostano rapidamente il punto di fuoco su un altro gruppo di coni. Insieme questi movimenti prevengono la degradazione dell'immagine dovuta alla saturazione dei coni.

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

Da un punto di vista pratico:

- Abbiamo la possibilità di esplorare l'integrità di questi movimenti e del loro ruolo nella trasformazione sensori-motoria, attraverso una vasta gamma di test visivi usati comunemente per fini clinici e pertanto già ampiamente validati.

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

Test per l'efficienza della saccade e sua inibizione

Fig. 3

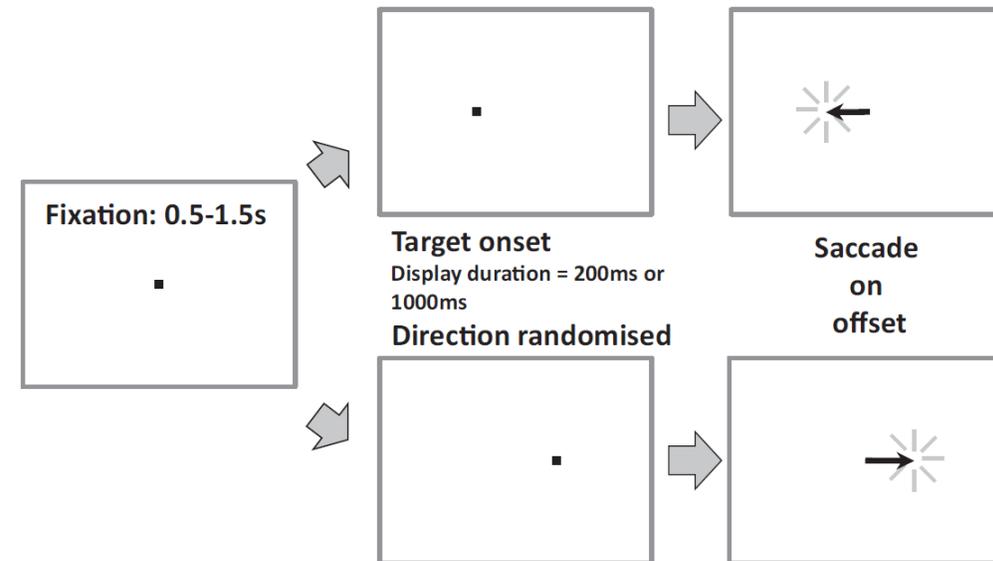
a) test for saccade



After a fixation period (500, 600, or 700ms), the central fixation point disappears (Go). The cue is revealed later (Cue on, $\pm 8^\circ$) after a time gap that arises unpredictably across trials (Gap, 0-350 ms). The current response is an eye movement toward the cue.

Goldstein AT, Stanford TR, Salinas E. 2022

b) test for saccade inhibition



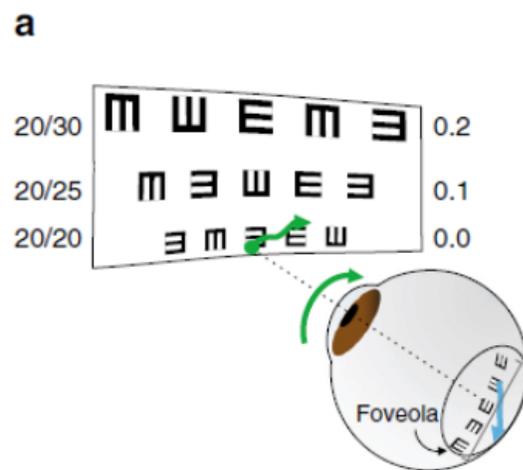
After a randomized period of 0.5-1.5 sec, the target appeared 5° to either the left or right. Participants were instructed to look to the target position when it disappeared (i.e. saccade offset)

Knox PC, Pasunuru N. 2020

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

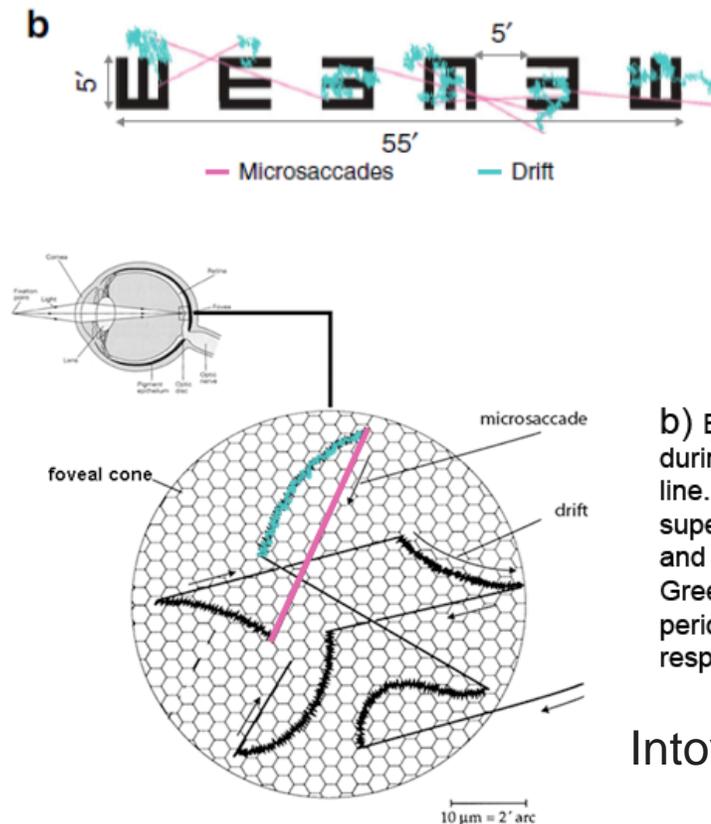
test per i movimenti di fissazione

Fig.4



Fixation eye movements and Snellen acuity.

a) Several lines from a standard eye chart. The 20/20 line corresponds to a minimum angle of resolution (MAR) of 1 arcmin ($\log\text{MAR}=0$). Fixational eye movements (green arrows) cause the image to move on the retina (blue arrows).



b) Example of eye movements during examination of the 20/20 line. An oculomotor trace is shown superimposed onto the stimulus (top) and over the foveal cones (bottom). Green and pink colors mark the period of drifts and microsaccades, respectively.

Intoy J, Rucci M. 2020

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

• In sintesi

- Questi e altri test saranno impiegati (in diverse associazioni) per individuare la presenza di una qualsiasi alterazione nell'attivazione del sistema oculomotore.
- La presenza di una qualsiasi alterazione sarà inevitabilmente associata ad un decadimento della processazione dell'informazione visiva.
- Questi alterazioni/decadimenti potranno intervenire in qualsiasi punto della via della visione, dalla retina alla corteccia visiva primaria ma anche al di là di questa, coinvolgendo molte altre aree corticali.
- Queste aree sono quelle responsabili della successiva trasformazione visuo-motoria e il loro coinvolgimento in un errato processo di questa trasformazione ci fornirà importanti indicazioni di funzioni corticali gerarchicamente più elevate come l'efficienza dell'orientamento visuo-spaziale o la capacità attentiva del soggetto.
- Per tutte queste ragioni il sistema visivo rappresenta una finestra ideale attraverso la quale esplorare il corretto funzionamento dell'intero SNC e i movimenti oculari uno strumento ideale per testare il suo corretto funzionamento.

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

- Per misurare queste alterazioni temporali, durante l'esecuzione dei test, è stato prototipato un nuovo strumento capace non solo di seguire il tracciamento dei movimenti oculari ma anche di misurare i loro tempi di attivazione in risposta al test somministrato.

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

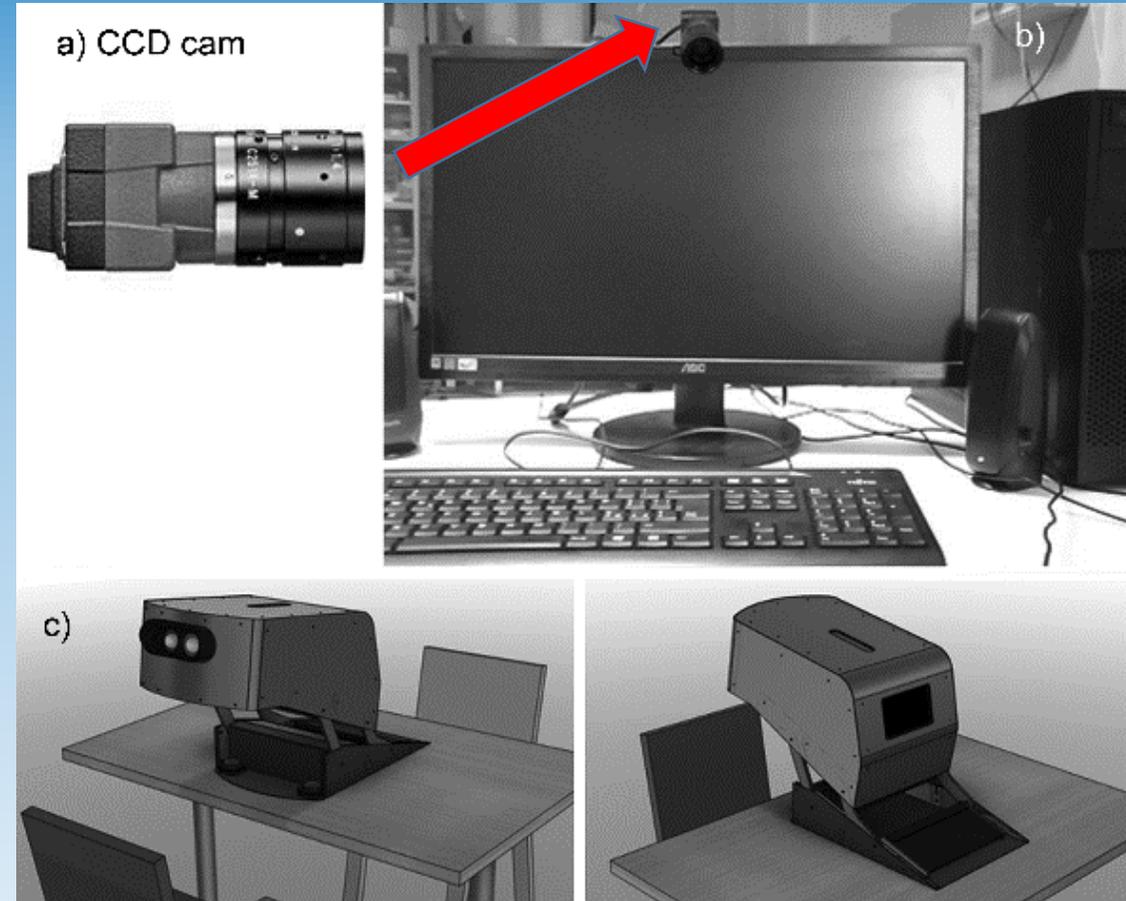
- Esistono due versioni del prototipo:

La prima è una classica workstation sviluppata in collaborazione con CSO (il nostro partner industriale) **(b)**

E la seconda portatile **(c)**, in collaborazione con l'Ing. Giacomo Rontini (Ingegnere biomedico Università di Firenze).

Entrambe le versioni sono equipaggiate con:

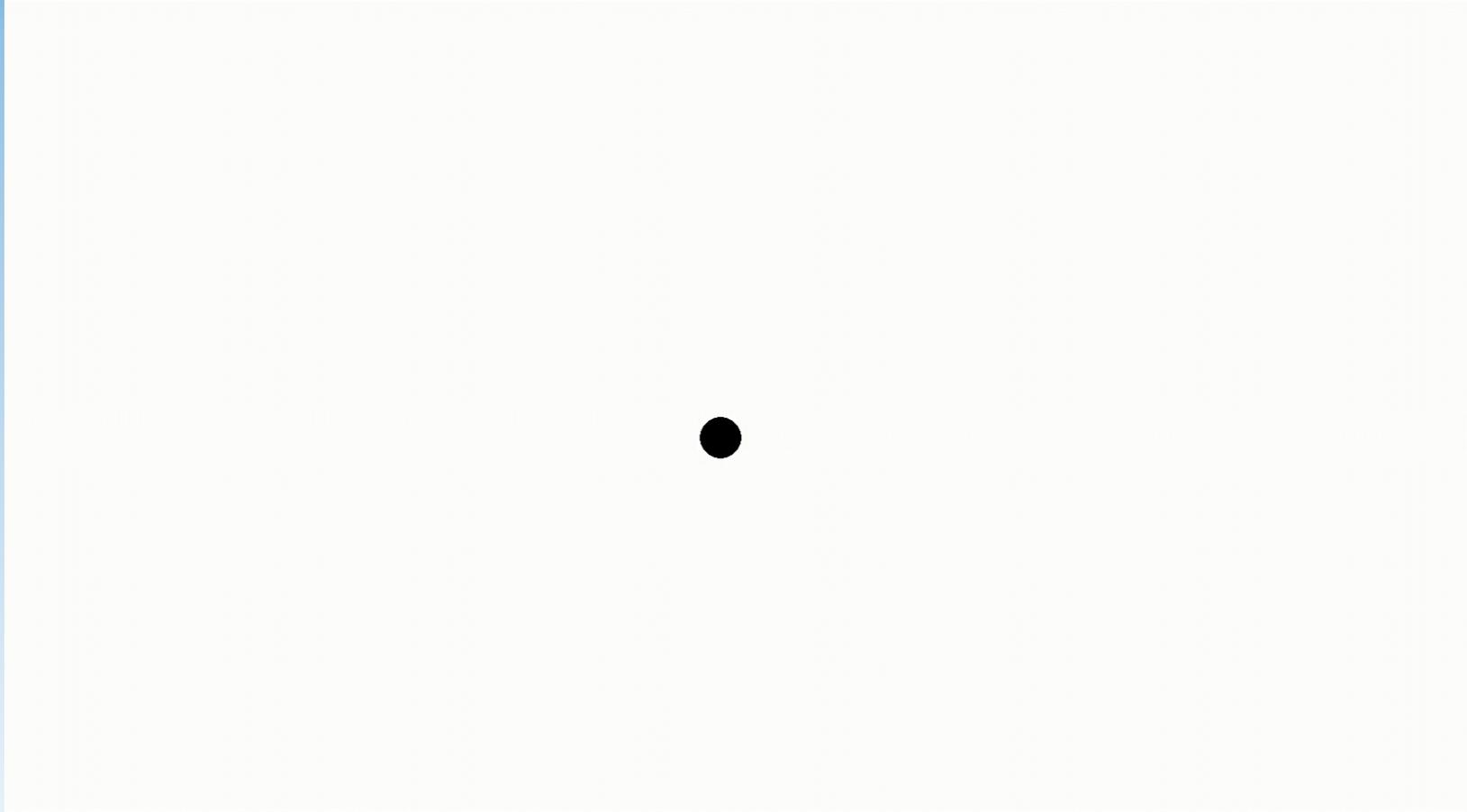
- **Una telecamera ad alta risoluzione (a)**
- **Un monitor ad alta risoluzione**
- **Una libreria aperta di test visivi** sviluppata dall'Ing. Matilde Cerbai (Ingegnere elettronico, Università di Torino) and Dr. Bianca Martinelli Consumi (Biologa, Università di Firenze)
- **Un nuovo software** sviluppato dall' Ing. Matteo Moro (ingegnere biomedico, Università di Genova)



Entrambe le versioni sono già state depositate per la richiesta di brevetto in Italia e in Europa

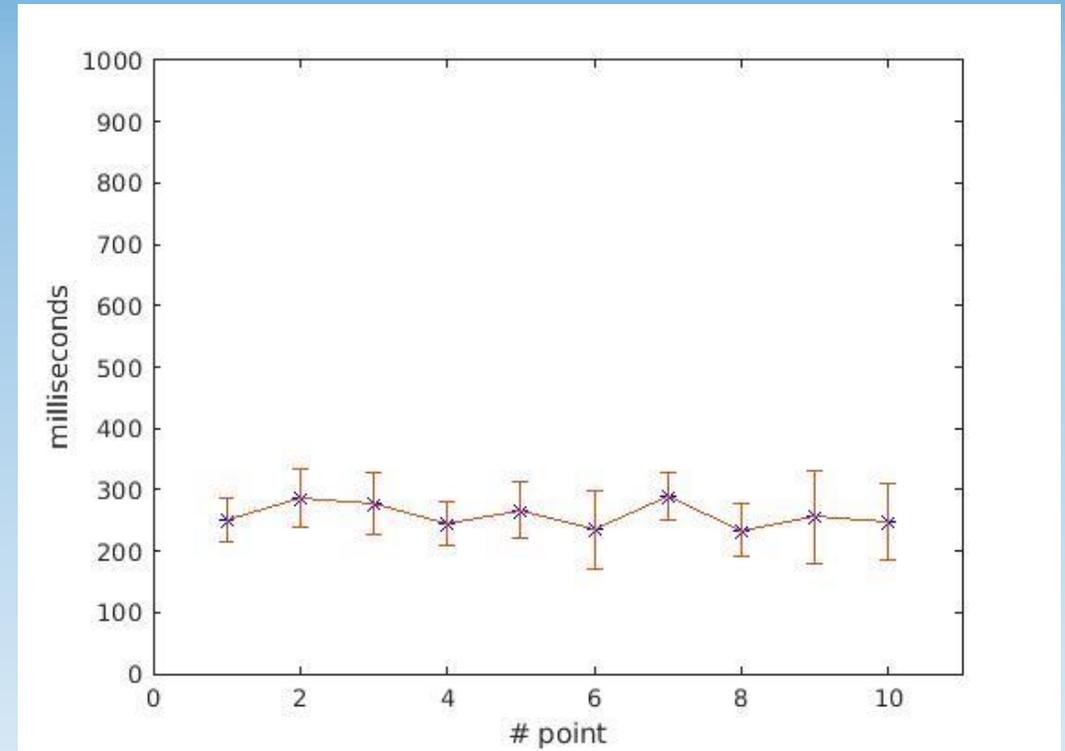
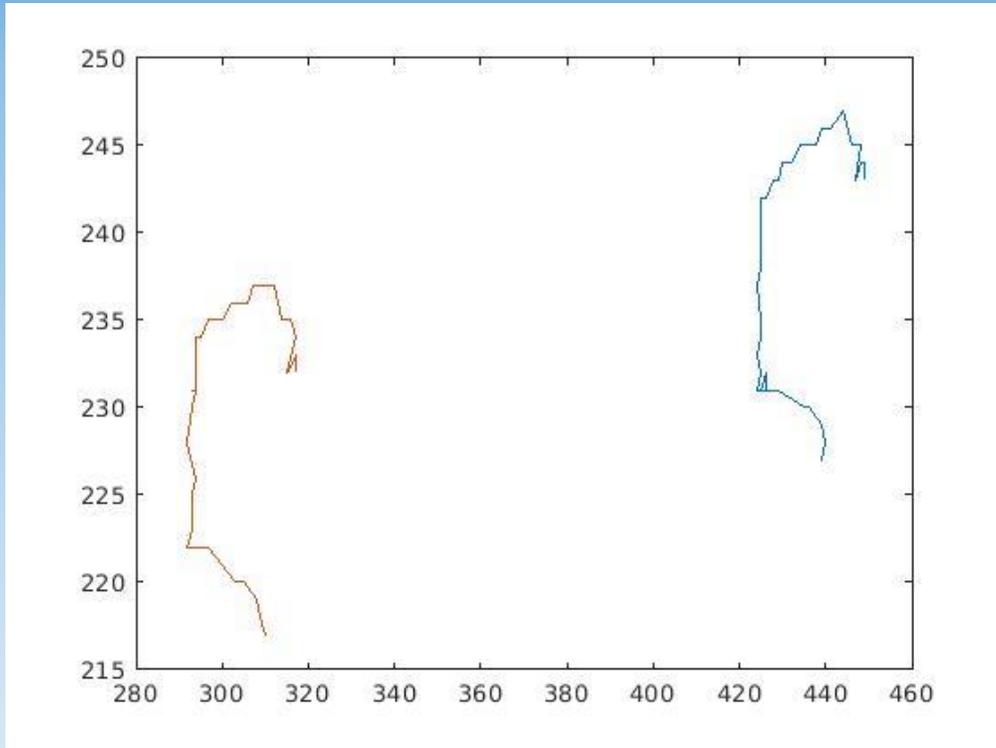
Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

TEST DEL RETTANGOLO



Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

Fig. 6



A sinistra: tracciamento dei movimenti oculari che inseguono una serie di punti che disegnano un rettangolo.
A destra: misure dei tempi di esecuzione dei primi 10 movimenti saccadici.

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

Test per l'efficienza della saccade e sua inibizione

Fig. 3

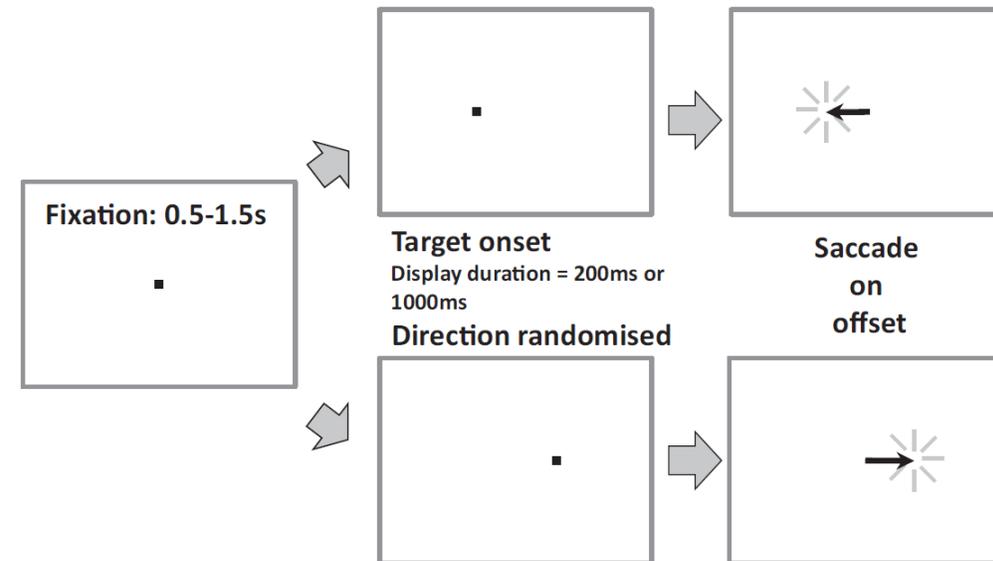
a) test for saccade



After a fixation period (500, 600, or 700ms), the central fixation point disappears (Go). The cue is revealed later (Cue on, $\pm 8^\circ$) after a time gap that arises unpredictably across trials (Gap, 0-350 ms). The current response is an eye movement toward the cue.

Goldstein AT, Stanford TR, Salinas E. 2022

b) test for saccade inhibition

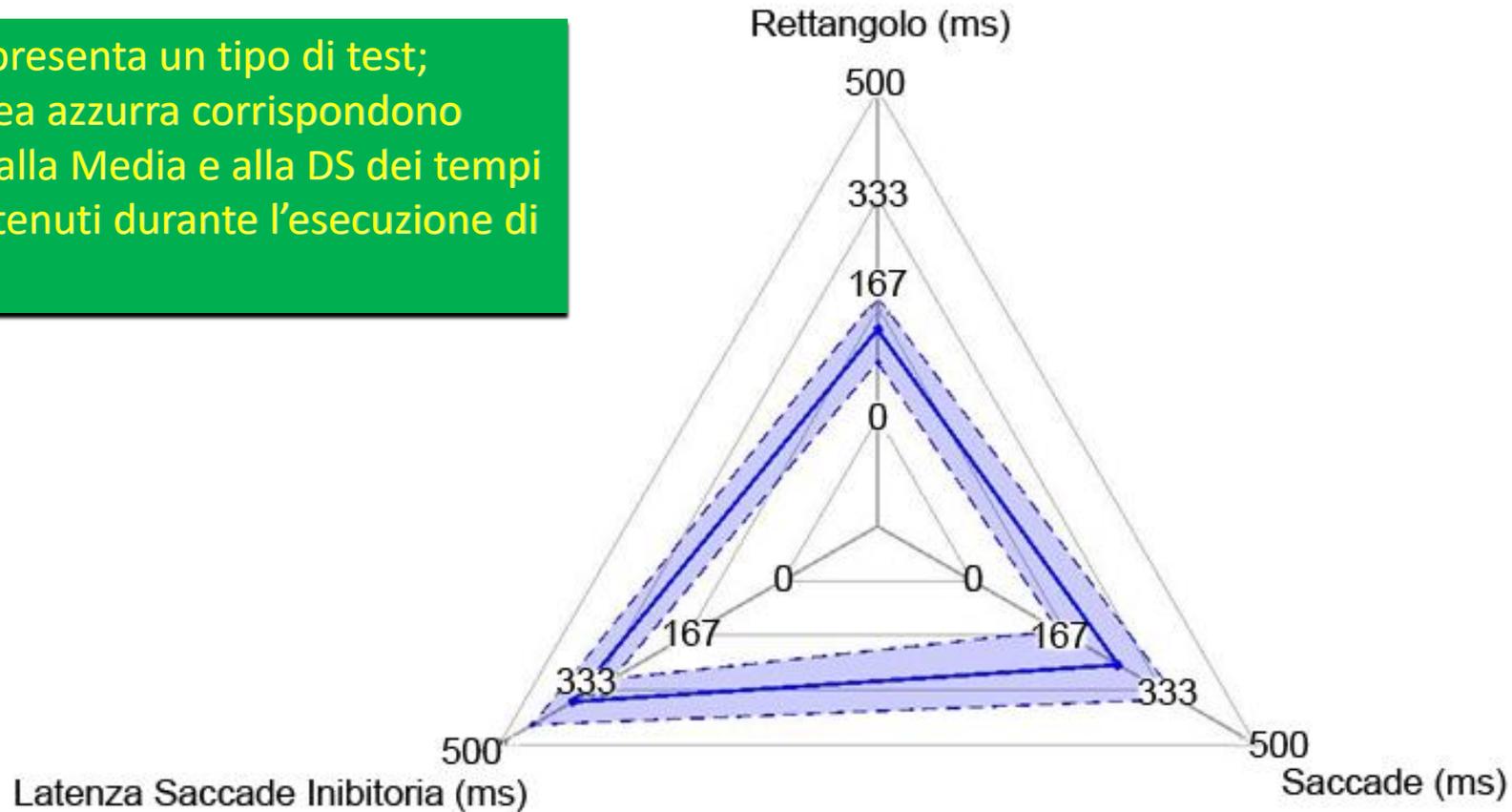


After a randomized period of 0.5-1.5 sec, the target appeared 5° to either the left or right. Participants were instructed to look to the target position when it disappeared (i.e. saccade offset)

Knox PC, Pasunuru N. 2020

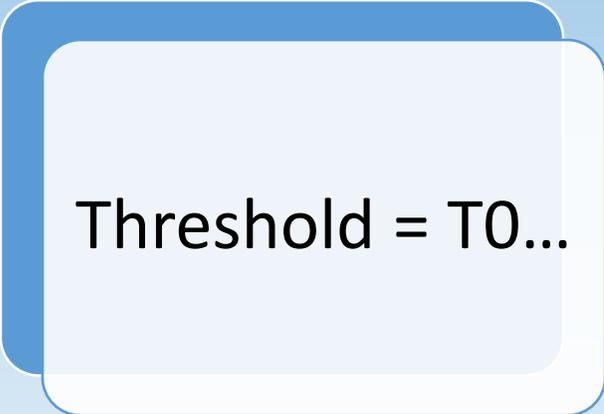
Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

Ogni vertice rappresenta un tipo di test; la linea blu e l'area azzurra corrispondono rispettivamente alla Media e alla DS dei tempi di esecuzione ottenuti durante l'esecuzione di ciascun test.



Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

- Usando questo nuovo strumento eseguiremo un primo screening che coinvolgerà un vasto campione di popolazione, compreso tra i 50 e i 90 anni, per stabilire per ogni decade, un intervallo di valori soglia “Treshold”, per ogni singolo test somministrato, che chiameremo **T01, T02, T03... corrispondente al normale tempo di esecuzione per quel test particolare.**

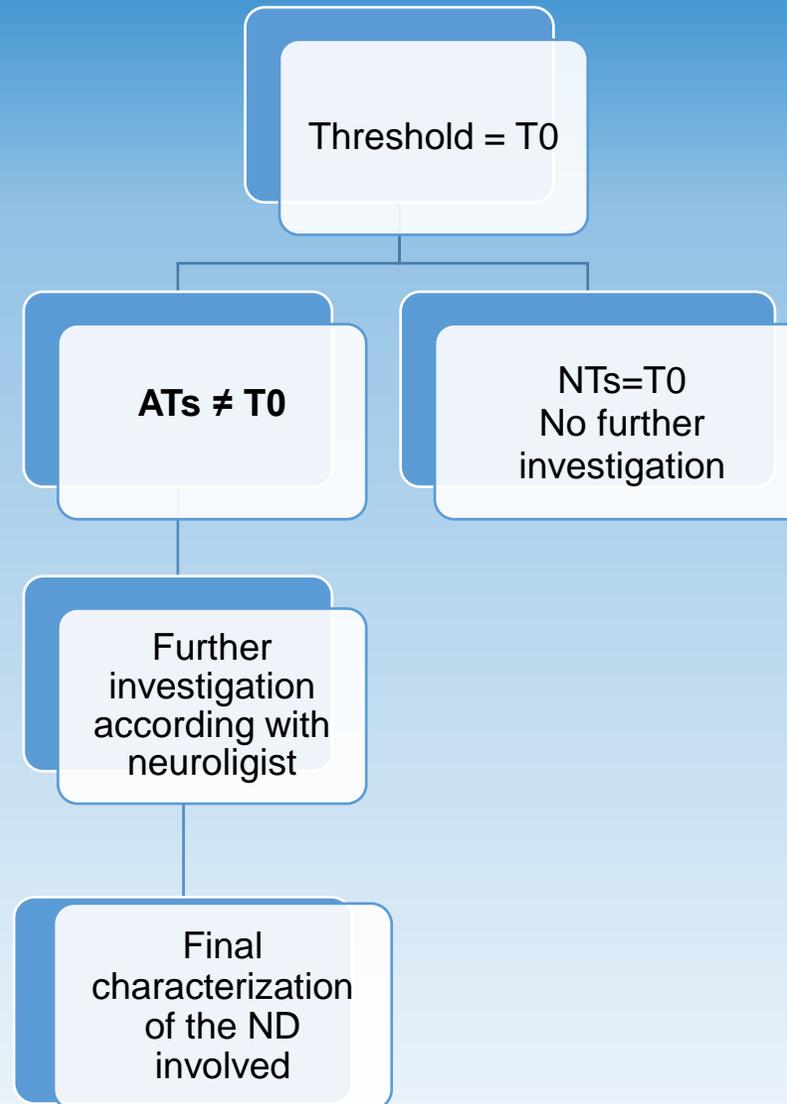


Threshold = T0...

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

Quindi, procederemo con un secondo screening per separare i soggetti con un valore soglia di T_0 (che chiameremo Normal Threshold subjects, NTs) da quelli con un valore diverso da T_0 (che chiameremo Altered Threshold subjects, ATs).

Questi ultimi soggetti saranno successivamente indirizzati ad un approfondimento diagnostico che, seguendo le indicazioni degli specialisti, saranno orientate all'identificazione della specifica MND coinvolta.



Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

In conclusione, questo nuovo sistema sarà in grado di:

Primo

Procedere velocemente attraverso le procedure di screening per individuare un qualsiasi tipo di variazione nel tempo di risposta dei movimenti oculari

Secondo

Una volta che tale variazione sia riconosciuta come parte di uno stato neurologico:

- Essere di fondamentale aiuto nel:
- Procedere nella diagnosi differenziale delle MND
- Pianificare efficientemente qualsiasi follow up necessario per seguire l'evoluzione della malattia
- Controllare l'efficacia del trattamento terapeutico

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

- **In particolare**

Tra questi ultimi, quei trattamenti basati sulla precoce somministrazione di sostanze con azione neuroprotettiva, come lo zafferano, trarranno il massimo vantaggio dalla loro associazione con un sistema di diagnosi precoce come questo.

Infatti insieme potranno costituire uno strumento ideale per ritardare il più possibile l'inizio del trattamento dello stato sintomatico, preservando al tempo stesso il più a lungo possibile l'efficacia dei farmaci disponibili, migliorando considerevolmente la prognosi del paziente.

Un ringraziamento speciale a:

1



Prof.ssa Silvia Bisti¹

2



Prof.ssa Maria Angela Bagni²

Dr Matilde Cerbai³

Dr Bianca Martinelli Consumi²

3



Dr Giacomo Rontini²

Dr Matteo Moro⁴

4



BIO AURUM
Improving health through
nature

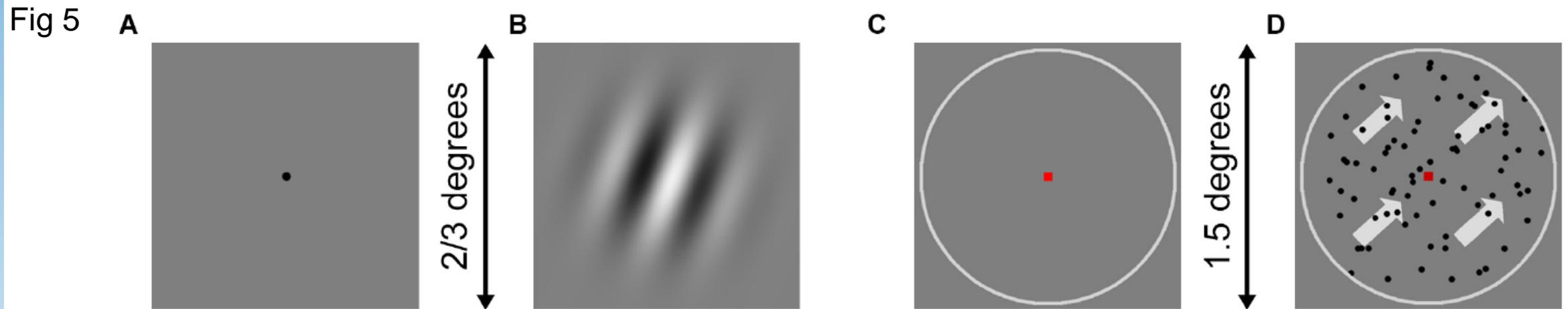


Per il loro supporto scientifico, tecnico e finanziario, senza il quale non sarebbe stato possibile iniziare questo progetto

Grazie per l'attenzione

Un nuovo Sistema predittivo per la diagnosi precoce delle Malattie Neurodegenerative basato sull'individuazione delle alterazioni dei movimenti oculari

test per la sensibilità al contrasto e al movimento



Example stimuli for orientation and motion direction tasks. **(A)** The fixation dot for orientation was presented at first while waiting for the participants to prepare. **(B)** When participants pressed the space button, the fixation dot disappeared, and the Gabor patches were presented for 150 ms. The spatial frequency of the Gabor patch was 3 cyc/deg and filtered with a gradual Gaussian blur from the center to the edge and a circle mask. The visual angle of the Gabor patch was $2/3^\circ$ when participants sit 1,500 mm in front of the screen. **(C)** The fixation square and circle for motion direction were presented at first while waiting for the participants to prepare. **(D)** When the participants pressed the space button, the moving dots moved in the same direction for 200 ms. The visual angle of the white circle was 1.5° for the participants when 1,500 mm in front of the screen.

Xia L, Chen H, Dong J, Luo S, Feng L. 2021