

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Neuroscienze - NPSRR

**SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E
SPERIMENTALI – INDIRIZZO NEUROSCIENZE
CICLO XXVI**

***VALUTAZIONE PSICOFISIOLOGICA DELLE FUNZIONI ATTENTIVE
NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA***

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d'indirizzo: Ch.ma Prof.ssa Elena Pegoraro

Supervisore: Ch.mo Prof. Leontino Battistin

Dottoranda: Chiara Volpato

Alla mia piccola Olivia, energia vitale

RIASSUNTO

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa caratterizzata da una progressiva degenerazione dei motoneuroni del midollo spinale, del tronco encefalico e della corteccia, con conseguente atrofia muscolare e paralisi. Ci sono consistenti evidenze cliniche e sperimentali che indicano la presenza di disfunzioni cognitive almeno in una sottopopolazione di pazienti con SLA. Un importante contributo nella valutazione delle disfunzioni cognitive e dei relativi meccanismi neurali nella SLA può essere fornito dai potenziali evento-correlati (ERPs) poiché, non richiedendo risposte verbali o motorie, possono essere somministrati a pazienti affetti da grave disabilità motoria. I principali studi ERPs nei pazienti con SLA hanno riscontrato delle modificazioni nei parametri elettrofisiologici che potrebbero riflettere un'alterazione dei processi di controllo e supervisione dell'attenzione. Obiettivo di questo studio, quindi, è valutare le funzioni attentive in un gruppo di pazienti affetti da SLA utilizzando l'approccio ERPs.

Nel primo esperimento è stato utilizzato un paradigma della distrazione che ha consentito di valutare la capacità di detezione del cambiamento, focalizzazione e ri-orientamento dell'attenzione. I risultati hanno messo in luce nei pazienti con SLA una modificazione dei parametri ampiezza e latenza delle componenti N200, P300 e *re-orienting negativity* (RON), suggerendo un'alterazione del meccanismo endogeno di rilevazione del cambiamento con una conseguente riduzione dell'allocatione ed del ri-orientamento delle risorse attentive.

Nel secondo esperimento è stato utilizzato un approccio di stima Bayesana *single trial* della P300 registrata con un paradigma *oddball* attivo in un gruppo di pazienti affetti da SLA allo stadio iniziale di malattia. L'analisi *single trial*, a differenza dell'analisi classica, ha rivelato un'alterazione sia della latenza sia dell'ampiezza della P300 nel gruppo di pazienti rispetto al gruppo di controllo

suggerendo nei pazienti con SLA agli stadi iniziali di malattia la presenza di alterazioni neurofisiologiche delle funzioni attentive ed esecutive

In conclusione, i risultati ERPs ottenuti da questo studio rafforzano l'ipotesi che la SLA sia una patologia multisistemica con un coinvolgimento delle funzioni cognitive. Inoltre, questi dati confermano l'utilità e l'efficacia dell'approccio elettrofisiologico nella diagnosi precoce e nel monitoraggio delle funzioni cognitive dei pazienti con SLA.

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by a progressive degeneration of motor neurons in the spinal cord, brainstem and cortex determining muscle atrophy and paralysis. There is substantial clinical and experimental evidence indicating the presence of cognitive dysfunction at least in a subpopulation of patients with ALS. An important contribution in the evaluation of cognitive dysfunction and related neural mechanisms in ALS can be provided by event-related potentials (ERPs) because this technique could be administered to patients with severe motor disability, not requiring verbal or motor responses. The main ERPs studies in ALS patients found changes in electrophysiological parameters reflecting an alteration of the control processes of attention. Therefore, objective of this study was to evaluate the attention functioning in a group of patients with ALS using the ERPs approach.

In the first experiment we used a distraction paradigm to evaluate the ability of change detection, focusing and re-orientation of attention. The results have revealed in ALS patients a modification of the amplitude and the latency of the N200, the P300 and the re-orienting negativity (RON) components. This could suggest an alteration of the endogenous mechanism of detection of change resulting in a reduction of the allocation and the re-orientation of attentional resources.

In the second experiment we used a Bayesian approach to estimate the single trial P300 recorded with an oddball paradigm in a group of ALS patients in the initial stage of the disease. The analysis of single trial, unlike the classical analysis, showed an alteration of both the latency and the amplitude of the P300 in the patient group compared to the control group, suggesting in ALS patients at the initial stages of the disease the presence of neurophysiological alterations of attentional functions.

In conclusion, the ERPs results support the hypothesis that ALS is a multisystem disease with involvement of cognitive functions. Moreover, these data confirm the usefulness and effectiveness of the electrophysiological approach in early detection and monitoring of cognitive functions of ALS patients.

INDICE

PARTE TEORICA

1 LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA.....	pag. 1
1.1 Fenomenologia clinica	pag. 1
1.2 Criteri diagnostici.....	pag. 3
1.3 Epidemiologia ed eziopatogenesi	pag. 4
1.4. Varianti fenotipiche della malattia del motoneurone	pag. 5
1.4.1 Atrofia Muscolare Progressiva	pag. 6
1.4.2 Paralisi Bulbare Progressiva	pag. 6
1.4.3 “Flail Arm Syndrome ” e la “Flail leg Syndrome”	pag. 7
1.4.4 Sclerosi Laterale Primaria.....	pag. 7
2 ALTERAZIONI COGNITIVO-COMPORTAMENTALI	pag. 9
2.1. Continuum SLA - Demenza Frontotemporale	pag. 9
2.2. SLA con alterazioni cognitive	pag. 12
2.2.1 Funzioni esecutive	pag. 12
2.2.2 Linguaggio	pag. 13
2.2.3 Memoria.....	pag. 14
2.2.4 Funzioni visuo-spaziali.....	pag. 14
2.3 SLA con alterazioni comportamentali.....	pag. 15
2.4. Studi di neuroimmagine	pag. 16
3 POTENZIALI EVENTO-CORRELATI NELLA SLA.....	pag. 19
3.1. Potenziali evento-correlati (ERPs)	pag. 19
3.2. Studi ERPs nella SLA.....	pag. 27
4 IPOTESI ED OBIETTIVI	pag. 32

PARTE SPERIMENTALE

5 IL PARADIGMA DELLA DISTRAZIONE.....	pag. 35
5.1 Razionale	pag. 35
5.2. Materiale e metodi.....	pag. 39
5.2.1 Partecipanti.....	pag. 39
5.2.2 Valutazione neuropsicologica	pag. 40
5.2.3 Paradigma ERPs.....	pag. 42
5.2.4 Acquisizione e analisi del segnale EEG	pag. 44
5.2.5 Analisi statistiche	pag. 44
5.3 Risultati.....	pag. 45
5.3.1 Test neuropsicologici.....	pag. 45
5.3.2 ERPs.....	pag. 46
5.4 Discussione	pag. 58
6 ANALISI SINGLE TRIAL DELLA P300	pag. 65
6.1 Razionale	pag. 65
6.2. Materiale e metodi	pag. 68
6.2.1 Partecipanti.....	pag. 68
6.2.2 Paradigma ERPs.....	pag. 68
6.2.3 Acquisizione dell'EEG.....	pag. 69
6.2.4 Analisi degli ERPs	pag. 70
6.2.5 Analisi statistiche	pag. 73
6.3 Risultati.....	pag. 75
6.3.1 Dati demografici e clinici.....	pag. 75
6.3.2 Risultati elettrofisiologici	pag. 76
6.3.3 Analisi di correlazione.....	pag. 78
6.4 Discussione	pag. 82
7 CONCLUSIONI.....	pag. 87
8 BIBLIOGRAFIA.....	pag. 89

PARTE TEORICA

1 LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

1.1 Fenomenologia clinica

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una patologia neurodegenerativa caratterizzata da progressiva paralisi muscolare, che riflette la degenerazione dei motoneuroni a livello della corteccia cerebrale, del tronco encefalico e del midollo spinale (Charcot, 1965; 1969). La SLA è la forma più comune di malattia del motoneurone e si caratterizza per la presenza di segni e sintomi di degenerazione del motoneurone corticale (I motoneurone) e del motoneurone spinale e/o bulbare (II motoneurone). La parola “amiotrofica” si riferisce alla perdita dei motoneuroni inferiori che genera denervazione, atrofia muscolare, debolezza muscolare e fascicolazioni; mentre il termine “sclerosi laterale” si riferisce alla deplezione dei motoneuroni superiori che causa la degenerazione dei tratti corticospinali nella porzione laterale del midollo spinale (Rowland e Shneider, 2001).

I sintomi di degenerazione dei motoneuroni inferiori comprendono debolezza muscolare, atrofia muscolare, fascicolazioni, iporefflessia, ipotonia o flaccidità muscolare, crampi muscolari in almeno due arti. I segni di coinvolgimento dei motoneuroni superiori includono ipereccitabilità del riflesso da stiramento, spasticità o l'iperreflessia in almeno una regione muscolare (bulbare, cervicale, toracica e lombosacrale).

Nella maggior parte dei casi (circa due terzi), l'esordio è spinale e si manifesta con debolezza muscolare all'arto superiore, mancanza di coordinazione e lentezza nell'esecuzione dei movimenti fini della mano. Un segno caratteristico è l'atrofia ai muscoli della mano che risulta ad “artiglio”.

Talvolta, si rilevano i primi sintomi negli arti inferiori con tendenza ad inciampare (piede cadente), difficoltà nel salire le scale (debolezza prossimale), andatura vacillante e una sensazione di irrigidimento alle gambe (Andrews, 2009).

In circa un terzo dei casi, la SLA si presenta con una sintomatologia bulbare, che coinvolge i nuclei dei nervi cranici (facciale, glossofaringeo e ipoglosso) e si manifesta con difficoltà nel parlare (disartria) e/o nel deglutire (disfagia); anche in questo caso, la debolezza muscolare è inizialmente focale e poi si estende alle altre aree del corpo. L'esordio bulbare è associato ad una prognosi peggiore (Rocha et al., 2005).

La progressione avviene prima a livello focale, e in seguito si diffonde lungo le vie anatomiche contigue per progredire verso distretti sempre più estesi, fino alla paralisi completa di tutta la muscolatura scheletrica (Ferguson e Elman, 2007).

L'eterogeneità fenotipica della SLA è un aspetto clinicamente critico. La variabilità è determinata da tre fattori primari indipendenti: la regione del corpo in cui è avvenuto l'esordio, la mole dei deficit legati alla degenerazione dei motoneuroni inferiori e superiori e la velocità di progressione. I fenotipi motori, quindi, sono determinati dall'anatomia della neuropatologia sottostante (Ravits e La Spada, 2009).

Nella SLA generalmente non sono presenti alterazioni sensoriali. Il controllo sfinterico è conservato per preservazione del nucleo localizzato a livello del midollo spinale, che innerva i muscoli striati del pavimento pelvico. Anche la motilità oculare è solitamente risparmiata, tuttavia, in alcuni pazienti tracheostomizzati possono comparire deficit dell'oculomozione fino a una paralisi completa dello sguardo. Se il paziente non è in grado di effettuare alcun movimento volontario, si determina la cosiddetta "*total locked-in syndrome*", con impossibilità totale di comunicazione con l'ambiente.

Circa il 50% dei pazienti con SLA rivela anche anomalie neuropsicologiche,

soprattutto a carico delle funzioni esecutive, classicamente sottese dal funzionamento della corteccia frontale (Ringholz et al., 2005; Phukan et al., 2007). La presenza di compromissione cognitiva nei pazienti è stata recentemente considerata un indice prognostico negativo (Elamin et al., 2013.)

Oltre alle possibili disfunzioni cognitive, il 70% circa dei pazienti manifesta, a causa delle alterazioni neurologiche secondarie alla malattia, labilità emotiva (manifestazioni dell'espressione emotiva, come il riso, il pianto o il sorriso, completamente inappropriate o decisamente eccessive rispetto al contesto e incontrollabili rispetto alla propria volontà), spesso riferite come fonte di disagio o imbarazzo da parte dei pazienti stessi (Palmieri et al., 2009).

Tra i disturbi affettivi, la depressione come reazione alla malattia è presente in circa il 18-22% dei pazienti, mentre l'ansia è frequentemente rilevabile, in particolare durante il periodo degli accertamenti diagnostici (Ozanne et al., 2010).

1.2 Criteri diagnostici

I criteri di El Escorial sono gli unici criteri diagnostici disponibili che abbiano validità e attendibilità verificate. Proposti nel 1994 e successivamente sottoposti a revisione postulano quattro criteri fondamentali da rispettare per poter formulare una diagnosi di SLA (Brooks, 1994; Brooks et al., 2000):

1. Evidenza clinica ed elettrofisiologica di interessamento del I Motoneurone.
2. Evidenza clinica ed elettrofisiologica di interessamento del II Motoneurone.
3. Progressione dei sintomi e dei segni a carico del II motoneurone.
4. Assenza di una qualsiasi causa che spieghi il disturbo (es. evidenze

elettrofisiologiche, neuroradiologiche o patologiche).

I segni devono essere ricercati a livello spinale (cervicale, toracico, lombare e sacrale) e troncoencefalico.

Sono state così formulate cinque differenti categorie diagnostiche di SLA:

- SLA Clinicamente Definita: evidenza clinica di interessamento del I e II Motoneurone nel distretto bulbare ed in almeno due aree del distretto spinale, oppure in almeno tre aree del distretto spinale.
- SLA Clinicamente Probabile: evidenza clinica di compromissione del I e II Motoneurone in almeno due aree con segni di I Motoneurone rostrali rispetto a quelli di II Motoneurone.
- SLA Probabile con supporto di laboratorio: evidenza clinica di I e II Motoneurone presente in una sola area, oppure segni di I Motoneurone in una sola area e segni elettromiografici di II Motoneurone in almeno due aree.
- SLA Possibile: evidenza solo di segni di I e II Motoneurone in una sola area, oppure segni di I Motoneurone in almeno due aree, oppure segni di II Motoneurone rostrali rispetto a quelli di I Motoneurone in almeno 2 regioni.

1.3 Epidemiologia ed eziopatogenesi

In Italia la SLA ha una prevalenza di 7,89/100.000 abitanti e un'incidenza di 2,96/100.000 abitanti. L'età media di insorgenza è di 55÷65 anni e solo il 5% dei casi ha un esordio prima dei 30 anni. Sono colpiti maggiormente gli uomini, con un rapporto M/F pari a 1,5:1. La sopravvivenza media è di 36 mesi. La paralisi è progressiva e conduce a morte per insufficienza respiratoria entro 2-3 anni in caso di esordio bulbare e 3-5 anni in caso di esordio spinale.

La SLA è una patologia sporadica nella quasi totalità dei casi; le forme familiari variano dal 5 al 10% dei casi e si trasmettono come carattere autosomico dominante con penetranza età-dipendente. Per SLA familiare (fALS) si intende una SLA diagnosticata in almeno due individui consanguinei separati da non più di quattro generazioni. Fino a ora sono stati individuati vari geni responsabili della FALS, tra questi quelli di maggiore rilevanza sono i geni C9orf72 e Sod 1. Le mutazioni riscontrate nelle forme sporadiche (sALS) riguardano mutazioni *de novo*, ossia sviluppate in un secondo momento e non ereditate con il patrimonio genetico dei genitori. Ad oggi la mutazione del gene C9orf72 sembra essere la causa più frequente delle forme sia sporadiche che familiari della SLA (Su et al., 2014).

Attualmente la SLA è considerata una patologia multifattoriale, nella quale concorrono mutazioni genetiche, il danno eccitotossico (per l'azione sui recettori del glutammato), lo stress ossidativo (eccesso di radicali liberi dell'ossigeno che inducono morte cellulare) e le disfunzioni mitocondriali (accumulo di calcio e ridotta attività della catena respiratoria cellulare, con deficit del metabolismo energetico) (Chiò et al, 2013).

1.4 Varianti fenotipiche della malattia del motoneurone

Tra le malattie del motoneurone la SLA rappresenta la forma più comune. È possibile differenziare vari fenotipi di malattia del motoneurone, in rapporto alla sede inizialmente colpita dalla degenerazione neuronale e quindi alla disfunzione del I o del II motoneurone e ai relativi deficit motori. La compromissione del I motoneurone indica un fenotipo con espressione di un prevalente impegno piramidale e induce spasticità; la compromissione del II motoneurone indica un fenotipo con espressione prevalente di un impegno

spinale (motoneurone spinale) e induce atrofia muscolare; nella compromissione del distretto bulbare si osservano disfunzione dell'articolazione della parola, della deglutizione/disfagia, atrofia della lingua, disturbi respiratori, rapidità del decorso (Ravits e La Spada, 2009) (Figura 1).

1.4.1 Atrofia Muscolare Progressiva

L'atrofia muscolare progressiva (PMA) è la causa del 5-10% dei pazienti aventi MND. È definita come una sindrome pura del secondo motoneurone in quanto non coinvolge i motoneuroni superiori. L'esordio avviene solitamente agli arti e alcune volte emergono difficoltà di deglutizione. La sintomatologia comporta perdita di peso, debolezza e riduzione della massa (atrofia) muscolare e fascicolazioni. I pazienti maschi hanno una probabilità maggiore rispetto alle femmine di sviluppare la malattia con un rapporto di circa 3 a 1 (Norris et al., 1993).

1.4.2 Paralisi Bulbare Progressiva

La paralisi bulbare progressiva (PBP) è un fenotipo raro che coinvolge prevalentemente i motoneuroni del bulbo. La patologia si manifesta con disartria, disfagia, atrofia della lingua e fascicolazione. Circa il 20% dei pazienti con PBP possono evolvere in un quadro di SLA tipico (Ravits e La Spada, 2009).

L'esordio bulbare rispetto ad a quello spinale è associato ad una peggior prognosi (Testa et al., 2005). La PBP ha una frequenza più elevata e una progressione più rapida nelle donne anziane (Chiò et al., 2009). Uno studio di Turner et al. (2010) ha rilevato che è presente labilità emotiva nel 55% dei pazienti con PBP indipendentemente dalla gravità della disartria. Nei pazienti con esordio bulbare, inoltre, le alterazioni cognitive di tipo esecutivo sembrano essere più pronunciate rispetto ai pazienti con esordio spinale (Abrahams et al., 1997).

1.4.3 “Flail Arm Syndrome ” e “Flail leg Syndrome”

La “*flail arm*” e “*flail leg*” costituiscono due sottotipi che inizialmente coinvolgono prevalentemente i motoneuroni inferiori con assenza di riflessi nelle braccia o nelle gambe. Entrambe le varianti (*arm* e *leg*) presentano una progressione più lenta rispetto alla SLA tipica (Hu et al., 1998; Talman et al., 2009).

La variante “*flail arm*”, rappresenta il 10% di tutti i casi (Hu et al., 1999), colpisce più i maschi delle femmine (9:1) ed ha una prognosi migliore rispetto alla SLA tipica. Nel disturbo predominano debolezza e atrofia muscolare che colpiscono gli arti superiori determinando atrofia nel cingolo scapolare e braccia cadenti. Gli arti inferiori rimangono funzionali per qualche anno, successivamente sviluppano spasticità, atrofia e infine sopraggiungono difficoltà di deglutizione e debolezza diaframmatica.

Nella variante *flail leg* la debolezza e l’atrofia muscolare esordiscono in entrambi gli arti inferiori per poi colpire i settori prossimali (Talman et al., 2009).

1.4.4 Sclerosi Laterale Primaria

La sclerosi laterale primaria (*Primary Lateral Sclerosis - PLS*) è un disturbo progressivo del primo motoneurone in assenza di coinvolgimento del motoneurone inferiore. La PLS rappresenta meno del 2% dei casi di MND, ha un decorso più lento e graduale rispetto alla SLA tipica con una durata media di vita di circa 19 anni (Pringle et al., 1992).

Il quadro clinico è caratterizzato da sintomi di disfunzione del tratto corticospinale e/o corticobulbare quali spasticità e iperreflessia. In circa la metà dei pazienti, i sintomi partono dalle gambe per poi salire quasi in modo simmetrico alle braccia ed ai muscoli bulbari, mentre l'altra parte dei pazienti presenta una progressione della malattia irregolare con una preminenza di sintomi bulbari (Pringle et al., 1992).

Alcuni studi neuropsicologici suggeriscono la presenza di alterazioni cognitive e comportamentali nella PLS in modo sovrapponibile alla SLA tipica riconducibili a una disfunzione delle aree frontali (Grace et al., 2011).

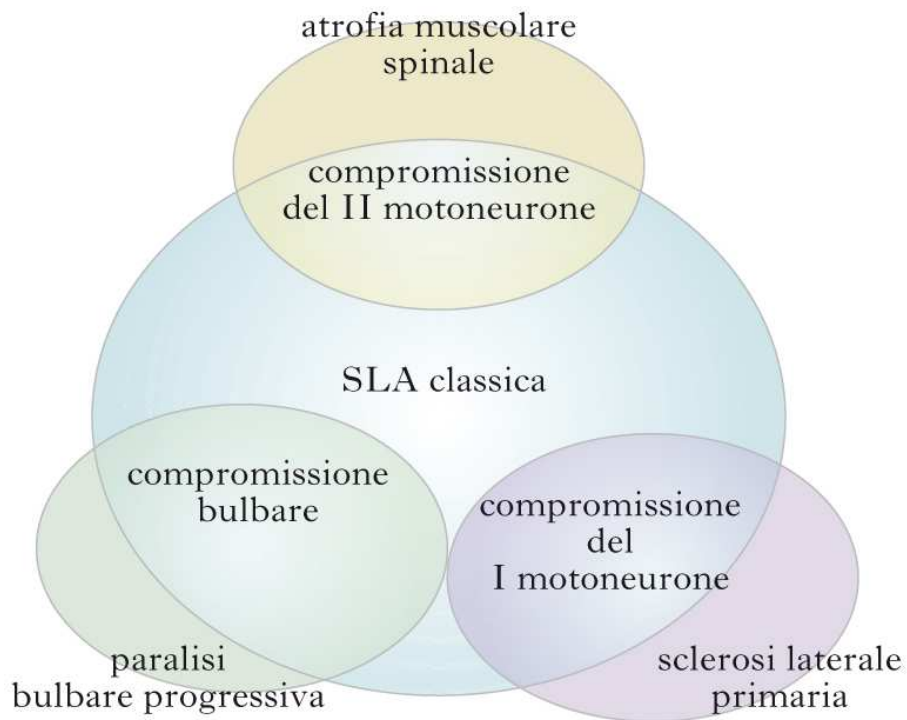


Figura 1. Malattie del motoneurone: differenziazione dei vari fenotipi, in rapporto alla sede inizialmente colpita dalla degenerazione neuronale e quindi alla disfunzione del I o del II motoneurone e ai relativi deficit motori.

2 ALTERAZIONI COGNITIVO-COMPORAMENTALI

2.1 *Continuum* SLA - Demenza Frontotemporale

La comorbilità tra SLA e Demenza Frontotemporale (FTD) è stata descritta in numerosi studi suggerendo l'ipotesi di una base neurobiologica comune tra le due patologie (Hudson et al., 1981; Mitsuyama et al., 1993, Bak and Hodges, 2001; Murphy et al., 2007). Vi sono evidenze di alterazioni anatomo-patologiche e biochimiche analoghe nella DFT e nella SLA. Studi focalizzati sugli aspetti istochimici hanno dimostrato inclusioni patologiche ubiquitina-positive e tau- e sinucleina-negative in soggetti affetti da SLA a livello del giro del cingolo anteriore e nell'ippocampo, proporzionalmente al grado di demenza. Sono state anche identificate aree di gliosi e degenerazione spongiforme nel secondo strato della corteccia frontale e temporale, alterazioni identificate e considerate, sino ad ora, caratteristiche della SLA con DFT. Per converso in molti pazienti con FTD è stato possibile identificare la degenerazione patologica dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale, anche in assenza di un fenotipo motorio (Nakano et al., 2000; Strong et al., 2003). Inoltre, studi di neuroimmagine strutturale hanno dimostrato un'atrofia dei lobi frontali, temporali e limbici in pazienti con compromissione clinica motoneuronale. Analogamente, studi di neuroimmagine funzionale hanno identificato un ipometabolismo a livello di aree frontali e temporali, analogo per i pazienti affetti da SLA-DFT e DFT isolata (van der Graaff et al., 2009; Talbot et al., 1995).

Ad oggi si ritiene che l'associazione tra SLA e DFT possa essere legata ad una predisposizione genetica. Un importante studio di Su et al. (2014) dimostra, infatti, che la causa più frequente delle forme sia sporadiche che familiari delle due malattie è data dalla mutazione del gene C9orf72.

Il quadro cognitivo-comportamentale della sindrome SLA-FTD risulta

quasi del tutto aderente a quello della demenza frontotemporale, con sintomi variabili tra cui depressione, euforia, apatia, disinibizione, irritabilità, difficoltà di critica e di giudizio e alterazioni nella condotta sociale. Queste alterazioni emergevano dai test “frontali” (Zago et al., 2005).

Nel “*Consensus Conference*” del 2007 sono stati definiti i criteri per la classificazione e la diagnosi delle alterazioni cognitive e comportamentali nei pazienti con malattia del motoneurone (MND). Strong e collaboratori (2009) raccomandano, nella nosografia clinica della ALS-FTD, un approccio basato su quattro assi diagnostici:

1. Asse I: descrizione del tipo di variante di MND
2. Asse II: descrizione della disfunzione cognitiva e comportamentale
3. Asse III: disturbi non associati alla MND
4. Asse IV: presenza di condizioni modificanti il decorso di malattia

Rispetto all’Asse II la SLA è classificata in:

- ✦ **ALS pura:** in cui si verifica solo la degenerazione dei neuroni di moto in assenza di qualsiasi manifestazione clinica della sindrome frontotemporale.
- ✦ **ALS-cognitive impairment (ALSci):** presenza della SLA e compromissione cognitiva.
- ✦ **ALS-behavioural impairment (ALSbi):** presenza della SLA e compromissione comportamentale.
- ✦ **ALS-FTD:** presenza della SLA con una concomitante demenza che soddisfa i criteri per una FTD.
- ✦ **ALS-comorbid dementia:** comorbidità della SLA con forme di demenza differenti dalla FTD (es. malattia di Alzheimer, demenza vascolare e quadri misti).

La variante **ALS-FTD** si può presentare secondo la classica tripartizione clinica della FTD (Lillo e Hodges, 2009):

1. *Variante comportamentale (bvFTD)*: considerata la più frequente, è definita da una sindrome comportamentale con esordio insidioso che interessa la parte orbitale e mesiale dei lobi frontali (Perry et al., 2006). È caratterizzata da alterazioni della cognizione sociale e della personalità, apatia e/o disinibizione, scarsa empatia, labilità emotiva, stereotipie e ritualismi a livello comportamentale.
2. *Afasia progressiva non fluente (PNFA)*: è caratterizzata da una graduale perdita delle abilità espressive del linguaggio con agrammatismo, parafasia o anomia. Alla risonanza magnetica nucleare presenta allargamento della scissura di Silvio dell'emisfero sinistro come conseguenza dell'atrofia delle regioni frontale inferiore e insulari (Nestor et al., 2003).
3. *Demenza semantica (SD)*: definita da una sindrome linguistica che interessa i lobi temporali anteriori e inferiori è caratterizzata da un eloquio fluente con compromissione nella comprensione del significato delle parole e/o riconoscimento di oggetti (Davies et al., 2009).

La diagnosi di **ALSbi** avviene quando si identificano almeno due tra i criteri diagnostici di Neary et al. (1998) e/o di Hodge e Miller (2001) per la demenza frontotemporale. La presenza della compromissione comportamentale dovrebbe essere confermata da almeno due fonti tra l'intervista/osservazione del paziente, il report del *caregiver* e il questionario/intervista strutturata. Per diagnosticare la **ALSbi** le alterazioni comportamentali non devono essere giustificate da una condizione psichiatrica, da una reazione psicologica alla malattia o da un disturbo di personalità antecedente l'esordio della patologia.

La diagnosi di **ALSci** è posta se il paziente, in una batteria

neuropsicologica standardizzata, ottiene un punteggio inferiore al quinto percentile, in almeno due test per le funzioni esecutive, normalizzando il dato su individui sani con la stessa età, scolarità e ricavando il livello intellettivo premorbo. Le condizioni che non permettono un'accurata classificazione sono la presenza di una comorbidità che meglio giustifichi il profilo cognitivo (malattie neurologiche, sistemiche, psichiatriche, effetti iatrogeni) e il ruolo di condizioni specifiche associate alla SLA che possono provocare alterazioni ai test (deficit motorio, disartria, insufficienza respiratoria, delirium, affaticamento, effetto dei farmaci, e disturbi del sonno).

Sebbene sia possibile che alcuni pazienti soddisfino allo stesso tempo i criteri per l'ALSci e l'ALSbi, è importante verificare che la prestazione ai test (soprattutto esecutivi) e la collaborazione del paziente non sia influenzata dalla presenza di apatia. Inoltre, è possibile che il profilo cognitivo-comportamentale possa cambiare durante la progressione della patologia.

2.2 SLA con alterazioni cognitive

2.2.1 Funzioni esecutive

Le alterazioni cognitive più frequentemente osservate nei pazienti con SLA interessano le funzioni esecutive (Massman et al., 1996; Ringholz et al., 2005; Woolley et al., 2008; Goldstein e Abrahams, 2013).

Possono manifestarsi sindromi disesecutive in assenza di demenza, che coinvolgono le funzioni esecutive mediate principalmente dalle regioni dorsolaterali della corteccia prefrontale (Massman et al., 1996; Abrahams et al., 2000; Phukan et al., 2007; Pinkhardt et al., 2008). I deficit principali coinvolgono l'attenzione e la concentrazione (Massman et al., 1996; Frank et al., 1997; Ringholz et al., 2005), la flessibilità cognitiva (Frank et al., 1997; Strong et al.,

1999), la fluenza verbale (Abrahams et al., 2000; Lomen-Hoerth et al., 2003; Abrahams et al., 2005), la memoria di lavoro (Rakowicz e Hodges 1998; Strong et al., 1999; Phukan et al., 2007; Volpato et al., 2011), l'inibizione della risposta (Frank et al., 1997), la pianificazione, il *problem solving* e il ragionamento astratto (Rakowicz e Hodges 1998; Strong et al., 1999; Flaherty et al., 2006; Phukan et al., 2007).

Il grado di deterioramento esecutivo correla con un ipometabolismo del lobo frontale negli studi PET (Abrahams et al., 2007), SPECT (Abe et al., 1997) e fMRI (Abrahams et al., 2005).

2.2.2 Linguaggio

La difficoltà nella produzione di parole, misurata tramite le prove di fluenza verbale, è uno dei deficit prevalenti nella SLA (Massman et al., 1996; Abe et al., 1997; Abrahams et al., 1997, 2000, 2005; Lomen-Hoerth et al., 2003). I deficit di fluenza verbale, in accordo con una possibile sintomatologia non fluente, indicano una possibile disfunzione delle aree frontali e dei circuiti fronto-striatali che sono coinvolti nella preparazione della risposta. La fluenza verbale, quindi, è attualmente considerata un *marker* cognitivo sensibile ai cambiamenti che avvengono nella SLA (Goldstein e Abrahams, 2013). Tra i deficit linguistici si possono osservare con frequenza variabile: una ridotta produzione verbale fino al mutismo (Bak e Hodges, 2005), deficit nella denominazione di oggetti o figure di oggetti (Massman et al., 1996; Abrahams et al., 1997; Robinson et al., 2006), perseverazioni (Bak e Hodges, 2005), ecolalie stereotipie e parafasie semantiche (Rakowicz e Hodges, 1998).

Solo recentemente è stato dimostrato che non sempre i disturbi esecutivi e del linguaggio sono compresenti. Uno studio di Taylor et al. (2013) ha riportato una prevalenza maggiore di disturbi linguistici rispetto a quelli esecutivi. Ne consegue che le alterazioni cognitive nella SLA non possono essere attribuite alla

sola sindrome disesecutiva, avvalorando l'ipotesi di profili cognitivi eterogenei caratterizzati da alterazioni delle funzioni esecutive e del linguaggio o di entrambi i domini cognitivi.

2.2.3 Memoria

I risultati sugli studi della memoria nella SLA sono contrastanti (Viader et al., 2015). I deficit di memoria nei pazienti con SLA di solito coinvolgono il richiamo immediato. Deficit richiamo differito sono molto variabili, il che suggerisce che l'anomalia risiede nei processi di codifica piuttosto che di consolidamento dell'informazione (Abrahams et al., 1996; Massman et al., 1996, Mantovan et al., 2003). Questi risultati sono coerenti con le attuali teorie che la codifica è una componente direzionale di memoria e comporta un circuito neuronale che nasce nel lobo frontale sinistro (Tulving, 2000).

Comunque, non tutti gli autori hanno interpretato le alterazioni di memoria in termini di disfunzioni del lobo frontale. Deficit di richiamo differito, sono stati attribuiti da alcuni autori ad una disfunzione del lobo temporale. Inoltre, le prestazioni deficitarie ai test di memoria e apprendimento potrebbero essere in parte dovuti ad una disfunzione del sistema esecutivo centrale della memoria di lavoro (Phukan et al., 2012).

2.2.4 Funzioni visuo-spaziali

Le funzioni visuo-spaziali includono diverse abilità quali l'attenzione visuo-spaziale, l'identificazione di oggetti ed il riconoscimento di oggetti. Dalla letteratura risulta che i processi visuo-spaziali sono per lo più preservati nei pazienti con SLA (Kew et al., 1993; Robinson et al., 2006). Strong et al. (1999), tuttavia, hanno osservato nei pazienti con SLA una prestazione deficitaria rispetto al gruppo di controllo in un compito di percezione visiva.

2.3 SLA con alterazioni comportamentali

Più del 63% dei pazienti SLA risultano apatici, irritabili, rigidi, irrequieti e disinibiti, come risultato dai punteggi ai questionari *Neuropsychiatry Inventory*, *Frontal Behaviour Inventory*, e *Frontal System Behaviour Scale* (Lomen-Hoerth et al., 2003; Grossman et al., 2007). Sintomi meno frequenti riguardano le stereotipie comportamentali e le compulsioni. Nonostante alcuni pazienti con SLA cognitivamente integri possano presentare gravi alterazioni comportamentali, una compromissione cognitiva e comportamentale può coesistere in oltre il 25% di pazienti SLA (Murphy et al., 2007).

Il sintomo più frequente è l'apatia (55% dei casi) (Grossman et al., 2007). L'apatia dovrebbe essere differenziata dalla depressione, la stanchezza e la disfunzione respiratoria tramite un attento esame della storia medica e l'uso di scale validate. Ad esempio, a differenza dell'apatia, la depressione può essere collegata a particolari fattori di stress, ed è tipicamente associata ad anedonia pervasiva, tristezza, pianto, disperazione, ideazione suicida, e senso di colpa. Inoltre, l'apatia insieme alla difficoltà di giudizio sociale, sono più frequenti nei pazienti con SLA con esordio bulbare rispetto a quelli con esordio spinale (Grossman et al., 2007), mentre la disinibizione, caratteristica frequente nella FTD, risulta meno comune nella SLA_{bi} (Woolley et al., 2008).

Studi recenti si sono occupati di valutare la cognizione sociale e l'elaborazione emotiva nei pazienti con SLA. Uno dei primi studi sulla Teoria della Mente (ToM), ovvero la capacità che consente di interpretare gli stati mentali altrui, ha evidenziato una prestazione significativamente peggiore ai test di ToM nei pazienti con SLA rispetto al gruppo di controllo (Gibbons et al., 2007). Zimmerman et al. (2007) hanno dimostrato una compromissione nella capacità di riconoscere i volti che esprimono emozioni nei pazienti con SLA con esordio bulbare. Uno studio di neuroimmagine funzionale condotto da Palmieri et al.

(2010) ha mostrato un'anomala lateralizzazione nell'elaborazione di stimoli emotivi, specialmente per le parole spiacevoli, con un'iperattivazione dell'emisfero sinistro e una ipoattivazione nell'emisfero destro. Questi risultati, secondo gli autori, potrebbero suggerire meccanismi cognitivi e neurofisiologici compensatori.

La maggior parte dei pazienti affetti da SLA va incontro a una fase di depressione reattiva dopo aver conosciuto la diagnosi. La prevalenza della depressione nella SLA varia a seconda del metodo di accertamento: sebbene la forma depressiva maggiore secondo i criteri di DSM-V sia poco frequente (intorno al 10%), sintomi depressivi autoriferiti sono stati descritti nel 44-75% dei pazienti (Ganzini et al., 1995, Rabkin et al., 2000). I disturbi ansiosi sono meno comuni, ma possono insorgere in concomitanza con attacchi di dispnea, che possono indurre attacchi di panico. Significativamente, esiste un'elevata concordanza nella presenza di depressione e ansia tra pazienti e chi li assiste (*caregiver*): prestare attenzione alla salute mentale del *caregiver* può alleviare anche l'ansia del malato stesso (Rabkin et al., 2005).

2.4 Studi di neuroimmagine

I dati di neuroimmagine strutturale dimostrano che l'atrofia della materia grigia nei pazienti con SLA si estende oltre la corteccia motoria. Chang et al. (2005) utilizzando la VBM (morfometria basata sul voxel), riportano un comune quadro atrofico della materia grigia sia in pazienti con SLA pura che in pazienti con ALS-FTD rispetto al gruppo di controllo, con coinvolgimento bilaterale delle aree motoria/premotoria, prefrontale e temporale. Inoltre, La maggior parte delle regioni frontali erano significativamente più atrofizzate nel gruppo ALS-FTD rispetto al gruppo SLA supportando l'idea del *continuum* clinico ed anatomico

tra SLA e FTD. Pazienti con SLA e lieve compromissione cognitiva e/o comportamentale (che non soddisfano i criteri per una diagnosi di FTD) mostrano, rispetto a chi non presenta deficit cognitivi, una diminuzione di materia grigia nella regione frontale, parietale e limbica (Murphy et al., 2007). Altri studi hanno evidenziato un'atrofia della materia bianca nelle aree extramotorie che includono il corpo calloso, il cervelletto, le aree fronto-temporali ed occipitali (Kassubek et al., 2005; Abrahams et al., 2005).

Sono state, inoltre, riportate correlazioni significative tra le misure delle funzioni cognitive e l'atrofia corticale nella SLA (Grossman et al., 2008). Abrahams et al. (2005) hanno rilevato una maggiore perdita di materia bianca nell'area frontotemporale associata a deficit di fluenza verbale, suggerendo un coinvolgimento sottocorticale alla base dei cambiamenti cognitivi e funzionali della SLA (Abrahams et al., 2005).

Gli studi di neuroimmagine funzionale condotti con la Tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) hanno dimostrato un'ipoattivazione nelle regioni frontali dei pazienti con SLA ed in particolar modo nei pazienti con alterazioni cognitive (Abe et al., 1997; Neary et al., 1990; Portet et al., 2001; Talbot et al., 1995; Mantovan et al., 2003). Una riduzione dell'attività metabolica del lobo frontale è stata riportata anche da studi condotti con tomografia da emissione di positroni (PET) (Abrahams et al., 2007). Uno studio di Abrahams et al. (2005) condotto con la risonanza magnetica funzionale (fMRI), ha mostrato nei pazienti con SLA non dementi una riduzione significativa di attività nelle regioni dorso-laterali della corteccia prefrontale, nel giro cingolato anteriore, nel giro temporale medio, nel precuneo e nel lobo parietale inferiore, durante una prova di fluenza verbale per lettere. Più recentemente, Agosta et al. (2013) hanno valutato il *Default Mode Network* (DMN) in un gruppo di pazienti con SLA. I risultati hanno mostrato un decremento della connettività della corteccia orbitofrontale destra, un aumento della connettività del precuneo sinistro, un

aumento della connettività del giro angolare destro e del *network* fronto-parietale bilateralmente. Gli autori hanno ipotizzato che l'aumento della connettività parietale potrebbe riflettere il tentativo di mantenere l'efficienza cognitiva in presenza di alterazioni strutturali delle aree fronto-temporali.

Gli studi di *diffusion tensor imaging* (DTI) hanno evidenziato un decremento della diffusione anisotropica nel corpo calloso e in diverse regioni della materia bianca nei lobi frontale e temporale in pazienti con SLA (Sage et al., 2007; Thivar et al., 2007; Agosta et al., 2010). Sarro et al. (2011) analizzando un gruppo di pazienti con SLA con la tecnica DTI hanno rilevato una correlazione significativa tra alterazioni cognitive e degenerazione della materia bianca del tratto extramotorio, confermando che i deficit neuropsicologici nella SLA potrebbero essere associati ad una perdita di materia bianca.

3 POTENZIALI EVENTO-CORRELATI NELLA SLA

3.1 Potenziali evento-correlati (ERPs)

Un importante contributo nella valutazione delle disfunzioni cognitive e dei relativi meccanismi neurali nella SLA può essere fornito da tecniche ad elevata risoluzione temporale come i potenziali evento-correlati (ERP) (Raggi et al., 2010). In particolare, gli ERP possono rappresentare un utile strumento per valutare le funzioni extramotorie nei pazienti con SLA, poiché possono essere somministrati a pazienti affetti da grave disfunzione motoria.

Gli ERPs riflettono l'attività elettrica del cervello correlata con un evento definibile sperimentalmente, come il momento di inizio di uno stimolo sensoriale o di un movimento, o ancora legati a un processo cognitivo più endogeno (es. aspettativa di uno stimolo). I potenziali evento-correlati sono il risultato del cambiamento sincronizzato di potenziali post-sinaptici lenti, che avviene entro un elevato numero di neuroni corticali piramidali similmente orientati in una certa area della corteccia (Fabiani et al., 2000; Mouraux et al., 2008). Si manifestano come brevi deflessioni monofasiche incorporate nell'EEG di fondo in preparazione o in risposta ad eventi discreti, siano essi interni o esterni al soggetto (Fabiani et al., 200). Gli ERPs, quindi, costituiscono il sostrato neurofisiologico più esplicativo del flusso di informazione cerebrale, in quanto capaci di veicolare i dettagli riguardanti la ricezione e l'elaborazione a basso livello degli stimoli sensoriali, così come le elaborazioni che si pongono ad un livello più alto, ad esempio quelle riguardanti l'attenzione selettiva, l'aggiornamento della memoria, la comprensione semantica e altri tipi di attività cognitive (Duncan et al., 2009). Gli ERPs hanno una dimensione molto ridotta rispetto al segnale EEG e sono quindi estratti dal rumore di fondo mediando

numerose registrazioni (*Averaging*). L'operazione di estrazione del segnale dal rumore avviene con un processo di media effettuato nel tempo immediatamente successivo alla presentazione dello stimolo per una durata prescelta (es. 1 secondo). Si tratta di un processo di soppressione statistica del rumore che fa sì che le variazioni di potenziale elettrico (casuali) che non sono sincronizzate con lo stimolo si cancellino (la loro media statistica è 0) e le variazioni sincronizzate con lo stimolo si sommino in fase. Di conseguenza al crescere del numero di stimolazioni la morfologia del segnale sarà più definita dando origine ad un ERP.

Gli ERPs vengono rappresentati sotto forma di onde (variazioni di voltaggio nel tempo dell'ordine del micro Volt, μV) e consistono in una serie di deflessioni positive e negative. I punti in cui la direzione della deflessione cambia (picchi) sono convenzionalmente definiti sulla base della loro polarità (positiva o negativa) e della loro posizione ordinale nell'onda (N1, P2, N2, ecc..) o della latenza in millisecondi (es. P300). Ciascuna componente è riconducibile a potenziali post-sinaptici (eccitatori o inibitori) che risultano sincroni in un insieme di neuroni corticali. In generale, le componenti precoci riflettono principalmente le qualità fisiche dello stimolo (modalità, intensità, frequenza), mentre le componenti tardive riflettono principalmente l'elaborazione cerebrale del significato psicologico dello stimolo e lo stato psicologico del soggetto che riceve la stimolazione (livello di attenzione o vigilanza). Gli ERPs hanno un'alta risoluzione temporale (nell'ordine dei millisecondi) ed ogni componente riflette uno stadio dell'elaborazione dell'informazione.

Le componenti precoci sono spesso utilizzate come test clinico per valutare l'integrità delle vi sensoriali afferenti dei singoli pazienti, mentre le componenti più tardive, che riflettono funzioni cerebrali più complesse, sono state principalmente utilizzate come metodi di ricerca. L'analisi delle componenti degli ERPs è basata sui seguenti parametri:

- **Latenza:** distanza temporale tra il momento di somministrazione dello stimolo e l'istante di comparsa della componente stessa;
- **Ampiezza:** entità della deflessione della componente in esame; può essere riferita alla *baseline* oppure calcolata picco-picco (rispettivamente rispetto all'asse delle ascisse o rispetto al picco di un'altra componente);
- **Polarità:** segno della deflessione (positivo o negativo);
- **Topografia:** posizione della superficie cranica dove è localizzata la massima ampiezza della componente.

Modificazioni delle caratteristiche di ampiezza e latenza tipiche degli ERPs, possono non solo significare deficit cerebrali, ma orientarne l'identificazione e la diagnosi integrando il quadro clinico delineato dai test di tipo neuropsicologico (Duncan et al., 2009).

Le componenti ERPs più studiate sono la P100, la N100, la P200, la N200, la *Mismatch Negativity* (MMN), la P300, la N400 e la P600.

La P100 o P1: è rappresentata da un picco positivo, non sempre facilmente identificabile, posticipato di 50 ms o 100 ms circa rispetto allo stimolo a seconda che esso sia uditivo o visivo rispettivamente. La componente P100 è interpretata come un indicatore neurofisiologico dell'attenzione allo stimolo sensoriale proposto, e dà informazioni sull'integrità del canale sensoriale utilizzato per la stimolazione. Mentre nel caso di stimolo uditivo questa componente compare prima dei 100 ms e si propaga dalla zona posteriore dello scalpo raggiungendo la sua massima ampiezza nelle regioni centrale e frontale, nella condizione di stimolo visivo la P100 si discosta dalla precedente in termini di meccanismi neurofisiologici, neurocognitivi, latenza del picco, distribuzione sullo scalpo e sorgenti neurali. In quest'ultimo caso, infatti, la P100 è rilevata in corrispondenza del lobo occipitale e la sua ampiezza varia solitamente in base al grado di attenzione dedicato all'evento.

La N100 o N1 è specifica per la modalità sensoriale in cui lo stimolo è

presentato ed è collegata a processi precoci di attenzione selettiva. Il suo picco negativo si presenta tipicamente dopo 100 ms rispetto alla presentazione dello stimolo, raggiungendo la sua massima ampiezza a livello delle aree fronto-centrali. Per quanto riguarda stimoli di tipo uditivo, l'ampiezza della N100 tende ad aumentare proporzionalmente all'attenzione. La maggior ampiezza della N100 visiva si manifesta nella regione occipitale, riducendosi nel caso in cui gli stimoli siano presentati a breve distanza nella sequenza temporale.

Similmente alla P100 e alla N100, anche la P200 è considerata una componente obbligata poiché presenta una bassa variabilità inter-individuale e un'elevata replicabilità. Il picco è caratterizzato da polarità positiva e latenza di circa 200 ms. Questa componente viene elicitata in diversi compiti cognitivi, compresi quelli di attenzione selettiva e memoria a breve termine. Per quanto riguarda la P200 uditiva, essa si presenta spesso conglobata nella N100, condividendone anche molte delle caratteristiche. La sua localizzazione sullo scalpo è meno circoscritta e l'ampiezza massima è registrata in prossimità delle regioni frontali. La tipologia di stimolo uditivo (suono ad alta o bassa frequenza) influenza la morfologia di questa componente, così come l'incremento di intensità dello stimolo stesso ne determina l'aumento in ampiezza. Le sorgenti vere e proprie della P200 sono situate in corrispondenza delle cortecce uditive primaria e secondaria. Relativamente alla P200 provocata da uno stimolo visivo, essa si manifesta con ampiezza maggiore in corrispondenza della zona frontale con uno *shift* della latenza tra 150 e 275 ms. La sua ampiezza cresce all'aumentare della complessità dello stimolo visivo o del compito da portare a termine.

Circa 200 ms dopo la presentazione dello stimolo si evidenzia la componente negativa N200 o N2. La N200, al contrario della P200, è caratterizzata da una bassa ripetibilità poiché varia in modo sostanziale da individuo a individuo. La sua durata si accorcia e la sua ampiezza diminuisce se

gli intervalli inter-stimolo sono più brevi. La N200 si manifesta con maggiore ampiezza in corrispondenza della regione fronto-centrale, mentre la sorgente della componente pare essere localizzata nella corteccia uditiva sovratemporale. La N200 riflette meccanismi cognitivi coinvolti nella rilevazione delle caratteristiche dello stimolo rilevanti per il compito (Näätänen et al., 1982). La N200 riflette la rilevazione automatica di eventi rari o nuovi in paradigmi *oddball*. Il paradigma *oddball* si basa sulla presentazione di uno stimolo raro (Target) all'interno di un insieme di stimoli frequenti (non-Target). Vengono utilizzati stimoli con caratteristiche fisiche diverse per lo stimolo raro e per il frequente. Nell'*oddball* attivo durante la stimolazione è richiesto al soggetto di contare il numero di occorrenze dello stimolo. La componente N200 è quindi è stata messa in relazione alla risposta di orientamento verso lo stimolo target.

La *mismatch negativity* (MMN) è una deflessione negativa avente latenza piuttosto variabile (tra 100 e 250 ms) e massima ampiezza (tra 0.5 e 5 μ V) nelle regioni frontale e centrale. Fu descritta per la prima volta nel 1978 da Näätänen, Gaillard e Mäntylä, che la individuarono in paradigmi con una sequenza di stimoli variabili, diversi tra loro (Duncan et al., 2009). La MMN si manifesta quando è individuata automaticamente (anche da un soggetto distratto) una differenza tra lo stimolo precedente, di cui la memoria sensoriale ha tenuto traccia, e quello corrente, dal punto di vista della durata, dell'intensità, del tono della frequenza o di altre caratteristiche rilevabili. La componente MMN può essere impiegata per effettuare accertamenti sull'integrità della capacità di discriminazione, e risulta difficilmente elicetabile attraverso stimoli visivi.

La P300 o P3 è sicuramente la componente ERP più studiata (Sutton, 1965). La P300 si presenta come una deflessione positiva con una latenza tra i 300 e i 600 ms, più ampia nell'area parietale (Pz). La P300 è tipicamente elicetata da uno stimolo raro durante un paradigma *oddball* attivo o passivo (Figura 1). La P300 riflette processi cerebrali che coinvolgono principalmente l'attenzione e la

memoria di lavoro (Polich, 2007). In un paradigma *oddball* dopo la fase iniziale di elaborazione sensoriale, lo stimolo attuale è confrontato con gli stimoli precedenti e se non è rilevata nessuna differenza è mantenuta la stessa rappresentazione dello stimolo precedente e vengono generati solo le componenti N100, P200 e N200. Se viene elaborato uno stimolo nuovo (target) vengono coinvolti nuovi meccanismi attentivi che risultano in un aggiornamento della rappresentazione mentale dello stimolo (teoria del “*context updating*”, Figura 2) generando la P300. Sono stati individuati due picchi che concorrono a caratterizzare la P300, denominati P3a e P3b (Donchin e Coles, 1988; Polich, 2007; Duncan et al., 2009) che sono collegati all’attenzione involontaria e al fenomeno di inibizione. Un evento irrilevante dal punto di vista del compito proposto, ma di per sé raro, nuovo o saliente, elicitava la P3a o P3 *novelty*. Essa si presenta come picco leggermente anticipato rispetto alla classica P300 (latenza variabile tra 250 e 300 ms) e ha un’ampiezza massima in corrispondenza delle aree mediane della parte fronto-centrale dello scalpo. Per quanto riguarda la P3b, essa è caratterizzata da una distribuzione per lo più concentrata in zona centro-parietale e da una latenza maggiore rispetto a quella della P3a. Il suo significato è correlato all’elaborazione della memoria, all’aspetto reattivo, e all’intenzione di risposta. Le sorgenti della P300 non sono ancora del tutto chiare, ma sono state formulate diverse ipotesi basate su registrazioni intracraniche: fonti di questa componente potrebbero essere le strutture collocate nel lobo medio temporale, quali l’ippocampo, l’amigdala e il talamo (Duncan et al., 2009). Nel complesso, è ritenuta plausibile l’azione simultanea di più sorgenti, indipendenti o governate da un sistema integrato centrale, a generare una componente che risulta così diffusa nell’intero cervello. Come menzionato, la P300 si manifesta in risposta a degli stimoli rari denominati target, proposti in una sequenza randomizzata che li vede alternati a stimoli più frequenti, detti non target. L’ampiezza della componente P300 è direttamente

proporzionale alla rarità dello stimolo, all'irregolarità del pattern di stimoli presentato, al tempo interstimolo e alla distanza tra uno stimolo target e il precedente; la sua latenza, invece, risulta in relazione diretta con la complessità di discernimento degli stimoli (Polich et al., 2007).

La N400 è una deflessione negativa che si presenta a 400 ms dopo l'inizio dello stimolo nel caso in cui vi sia un'incongruenza nel tipo di evento proposto. Più nel dettaglio la N400 fu identificata da Kutas e Hillyard nel 1980 durante un paradigma semantico nel quale le parole di una frase vengono presentate sottoforma di testo, una ad una, ad intervalli regolari. Essi notarono che inserendo come parole finali della frase due termini non congrui dal punto di vista del significato (e non della sintassi) rispetto al resto, al posto di una forma d'onda positiva tra 200 e 600 ms si manifestava una significativa componente di ampiezza negativa. La N400 è al centro di numerosi studi atti ad individuare l'esatto processo cognitivo che ne sta alla base e le sorgenti neurali che ne sono responsabili.

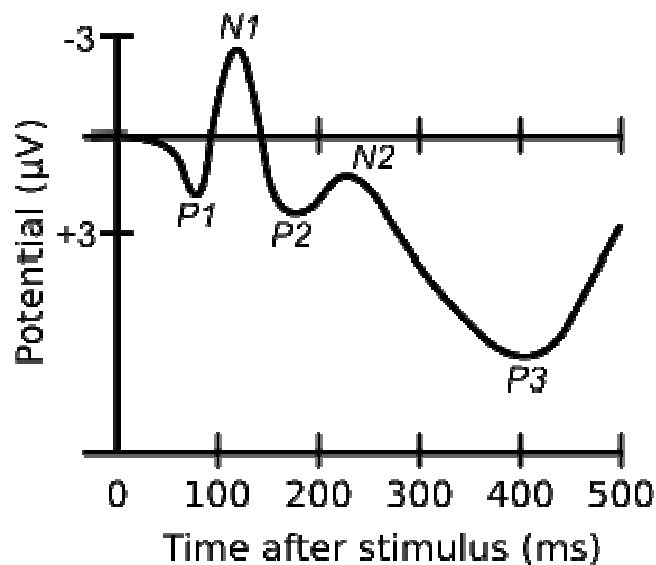


Figura 1. Componenti ERPs elicitate durante un paradigma *oddball*.

CONTEXT UPDATING THEORY OF P300

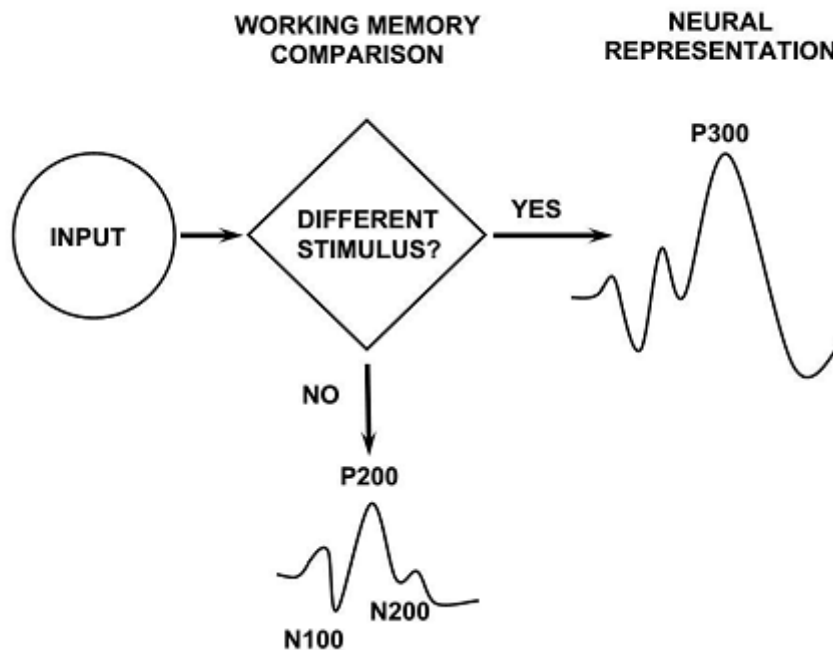


Figura 2. Secondo la teoria del *context updating* lo stimolo entra nel sistema di elaborazione in cui un processo di confronto di memoria lo compara allo stimolo precedente determinandone l'uguaglianza o meno. Nel caso in cui gli stimoli non siano coincidenti, il soggetto alloca risorse attentive nei confronti dell'evento, e ciò determina l'elicitazione della P300 (P3b) (immagine tratta da Polich et al., 2007.)

La P600 è una componente positiva avente l'onset a circa 500 ms e che raggiunge il suo picco massimo intorno ai 600 ms. Interpreta due fenomeni diversi tra loro: i processi di memoria e i processi associati al linguaggio. Può essere elicitata mediante compiti sia visivi sia uditivi, somministrando al soggetto tipologie di stimoli che presentano errori grammaticali o sintattici, anomalie semantiche o musicali. Le più diffuse interpretazioni collegano questa componente a: processi di revisione (correzione della frase che deve essere interpretata e processata), processi di rianalisi (riarrangiamento coerente della struttura della frase), tempo e sforzo cognitivo necessari per portare a termine

l'esercizio. Esiste anche l'ipotesi che la P600 sia in un certo senso simile alla P300, ovvero in relazione non tanto con i processi linguistici in senso stretto, quanto piuttosto con stimoli improbabili o inaspettati (dal momento che errori come quelli elencati sono rari in natura).

3.2 Studi ERPs nella SLA

Nella SLA sono state studiate diverse componenti ERP utilizzando diversi paradigmi (Raggi et al., 2010). In un primo studio condotto su 20 soggetti con SLA sporadica Gil et al. (1995) hanno trovato che le latenze della N200 e della P300 uditive erano significativamente più lunghe nel gruppo di pazienti rispetto al gruppo di controllo. Hanagasy et al. (2002), utilizzando quattro differenti paradigmi ("*oddball*" passivo, "*oddball*" attivo, *novelty* e *Contingent Negative Variation* - CNV), hanno rilevato nei pazienti con SLA una riduzione dell'ampiezza della P3a e della P3b, un incremento delle latenze della P3a ed un incremento dell'ampiezza media della CNV. Nello studio di Paulus et al. (2002), nei pazienti con SLA la latenza della P300, sia per stimoli acustici sia visivi, è risultata significativamente prolungata. Il 75 per cento dei casi mostrava una latenza prolungata della N200 e/o della P300, oppure onde non identificabili. Raggi et al. (2008) hanno studiato 10 pazienti con SLA sporadica senza demenza tramite un paradigma *oddball* passivo acustico. Gli autori hanno trovato una riduzione dell'ampiezza della N100, della P300 e della *Mismatch Negativity* (MNN) nei pazienti con SLA rispetto ai controlli. La latenza della P300, inoltre, correlava con la durata di malattia e la gravità dei sintomi. Pinkhardt et al. (2008) hanno utilizzato un paradigma di ascolto dicotico in 30 pazienti con SLA e 30 soggetti di controllo. Gli autori hanno trovato una differenza significativa tra SLA e controlli nella *Negative Difference* (Nd) nei siti frontali e centrali, che in molti pazienti

risultava non identificabile. Gli stessi risultati sono stati ottenuti da un studio di Viaregge et al. (1999) con un paradigma simile in un piccolo gruppo di pazienti con SLA. Munte et al. (1999) hanno valutato la presenza di eventuali deficit attentivi nei pazienti con SLA tramite dei compiti di ricerca visiva. I pazienti, oltre ad avere una prestazione deficitaria nei test più complessi, risultavano più lenti rispetto ai controlli. Questo rallentamento insieme ad una latenza prolungata della P300 è stato interpretato dagli autori come un indicatore di rallentamento cognitivo. In un altro studio Munte et al. (1998) hanno studiato gli ERP correlati alla memoria di riconoscimento nei pazienti con SLA rilevando un'alterazione della N400 e della componente *Late Positivity*. Il gruppo di Tubingen ha utilizzato gli ERPs per studiare le funzioni cognitive di tre pazienti con SLA completamente paralizzati (Kotchoubey, 2003). Due pazienti hanno mostrato risposte EEG identificabili mentre nel terzo paziente non era rilevabile alcuna risposta. In un altro studio (Kotchoubey, 2003), lo stesso gruppo ha presentato a 10 pazienti con SLA avanzata parole e pseudo-parole durante l'acquisizione dell'EEG. Le risposte ERPs alle parole e alle pseudo-parole hanno messo in luce una marcata riduzione dell'onda positiva lenta compresa tra 300 e 800 ms. Il potenziale premotorio (*Bereitschaftspotential*) è stato registrato da Westphal et al. (1998) in 16 pazienti con SLA. Gli autori hanno trovato una significativa riduzione dell'ampiezza del potenziale premotorio solo in sette pazienti con spasticità severa. Volpato et al. (2010), hanno valutato un gruppo di pazienti con SLA non dementi con un paradigma *oddball* attivo trovando un significativo aumento della latenza delle componenti N100, P200, e N200 nei pazienti SLA rispetto a gruppo di controllo. Inoltre, gli autori hanno trovato una correlazione significativa tra la durata di malattia e l'ampiezza della P300. Gli autori hanno interpretato questi risultati in termini di una disfunzione della componente esecutiva della memoria di supportando l'ipotesi di un coinvolgimento extramotorio nei pazienti con SLA non dementi. Hammer et al.

(2011) hanno somministrato ad un gruppo di pazienti con SLA un compito di memoria di lavoro visuo-spaziale. I risultati hanno mostrato una prestazione deficitaria nei pazienti con SLA rispetto ai soggetti di controllo. L'analisi degli ERPs, inoltre, ha rivelato un'alterazione nella distribuzione topografica delle componenti elettrofisiologiche con una anteriorizzazione della P300 associata agli stimoli NoGo, suggerendo un deficit dei processi di inibizione. Mannarelli et al. (2014) hanno valutato le componenti MMN, P3a e P3b, CNV in pazienti con SLA confrontando i pazienti con esordio spinale vs. bulbare. I risultati hanno mostrato che la latenza tra i picchi N1 e P3a era più lunga mentre l'ampiezza della CNV era ridotta nei pazienti con SLA con esordio bulbare rispetto ai soggetti di controllo. Nessuna differenza invece è stata trovata tra i pazienti con esordio spinale ed i soggetti sani. Gli autori concludono che i processi automatici preattentivi sembrano essere preservati nei pazienti con SLA. Tuttavia potrebbero esserci delle alterazioni a carico dei processi di attenzione sostenuta e selettiva nei pazienti con SLA con esordio bulbare. Real et al. (2014), hanno valutato le capacità di *coping* nei pazienti con SLA tramite la registrazione della componente N400 in un classico paradigma di completamento di frasi in cui le parole congruenti o incongruenti potevano essere associate o non associate alla malattia. I risultati mostrano che solo nei pazienti con indicatori di qualità di vita bassi la N400 era meno ampia per le parole associate alla malattia rispetto a quelle non associate alla malattia. Gli autori interpretano questi risultati come un aumento dell'accessibilità alle informazioni correlate alla SLA. L'attivazione costante del contesto semantico relativo alla malattia potrebbe essere correlata ad un basso livello di qualità di vita. Bensch et al. (2014) hanno valutato le funzioni attentive e cognitive in un paziente con SLA in stato "*locked-in*" tramite dei paradigmi ERP uditivi e semantici in quattro momenti diversi nell'arco di 6 mesi. I risultati mostrano che solo gli stimoli uditivi ma non quelli semantici elicitarono potenziali significativi e riproducibili nelle aree temporali e parietali.

In particolare le risposte N1/P2 erano osservabili in tutto periodo dello studio, mentre la componente P300 non era più rilevabile dopo tre mesi dall'ultimo atto comunicativo del paziente.

Riassumendo, i principali studi ERPs nei pazienti con SLA non dementi hanno trovato delle alterazioni nei parametri elettrofisiologici. I risultati dimostrano significative modifiche nell'elaborazione delle informazioni in molte delle sue fasi. Questi dati suggeriscono che vale la pena di valutare ulteriormente l'utilità degli ERP nella diagnosi precoce e nel *follow-up* delle disfunzioni cognitive dei pazienti con SLA. Inoltre, va sottolineato che la possibilità di sottoporre i pazienti a valutazioni cognitive tramite paradigmi che non richiedono risposte motorie o verbali risulta particolarmente utile in una patologia che porta ad una grave perdita delle funzioni motorie, come la SLA.

È ben noto che la corteccia prefrontale è implicata nelle funzioni esecutive, come la capacità di pianificazione, il *problem solving* e il controllo attentivo. L'attenzione selettiva, in particolare, è legata al controllo esecutivo delle aree prefrontali (Posner et al., 1990).

L'alterazione della *Negative Difference* (Nd) riportata da Pinkhardt et al. (2008) e Vieregge et al. (1999) e della N200 descritta da Volpato et al. (2011), indicano una riduzione del fuoco attentivo nella SLA, e possono essere interpretati come possibile conseguenza di un danno prefrontale. Allo stesso modo, i risultati dello studio di Munte et al. (1999) suggeriscono la presenza di un deficit di attenzione alla base della prestazione deficitaria nel compito di ricerca visiva, in linea con l'ipotesi di un deficit frontale. Inoltre, nello studio di Pinkhardt et al. (2008), l'analisi della componente P300 indica un aumento dell'elaborazione degli stimoli non rilevanti nei pazienti con SLA, supportando l'ipotesi di una riduzione del fuoco dell'attenzione.

I risultati relativi alla P3a suggeriscono una compromissione dei meccanismi di rilevazione di stimoli nuovi che sono associati alle aree prefrontali

dorsolaterale e orbitofrontale e alla corteccia cingolata anteriore (Escera et al., 1998). Secondo, Hanagasi et al. (2002), le alterazioni della P3a nella SLA potrebbero essere dovute ad una compromissione del cingolo anteriore, poiché si presume che il cingolo anteriore sia una delle principali sorgenti della P3a (Baudena et al., 1995). Hammer et al. (2011) hanno riportato una anteriorizzazione della P300 associata agli stimoli NoGo, suggerendo un deficit dei processi di inibizione. Pertanto, i dati relativi alla P3a suggeriscono una disfunzione del *network* frontale nella SLA, supportando l'ipotesi di un legame tra SLA e demenza frontotemporale (FTD.)

La *Contingent Negative Variation* (CNV) è un potenziale generato principalmente dalla corteccia frontale, dalle aree somatosensoriali e dal mesencefalo (Walter et al., 1965). I dati di Hanagasi et al. (2002), che riportano una ampiezza maggiore della CNV nei pazienti con SLA sono in evidente contrasto l'ipotesi di una compromissione delle funzioni prefrontali. Una possibile spiegazione potrebbe essere correlata alla ipereccitabilità del sistema cortico-motorio nella SLA dimostrato da studi neurochimici nelle fasi iniziali di malattia (Shaw et al., 1995). I risultati relativi alla CNV, quindi, potrebbero cambiare con il progredire della malattia, quando la perdita neuronale non è più in grado di supportare le funzioni di compensazione. In linea con questa possibile interpretazione, nello studio di Westphal et al. (1998), l'ampiezza della CNV era ridotta rispetto ai controlli solo nei pazienti con gravi sintomi di spasticità, mentre era normale nei pazienti meno compromessi. Allo stesso modo, Mannarelli et al. (2014) hanno trovato una riduzione dell'ampiezza della CNV solo nei pazienti con SLA con esordio bulbare.

In conclusione, i cambiamenti nei pazienti affetti da SLA potrebbero riflettere un coinvolgimento subclinico di reti neurali complesse, corticali e sottocorticali, responsabili dei processi di controllo e di supervisione dell'attenzione.

4 IPOTESI ED OBIETTIVI

Sebbene la presenza di deterioramento cognitivo nella SLA sia già stata descritta nella prima parte del secolo scorso, solo nell'ultimo ventennio l'area neuropsicologica è diventata oggetto di interesse di clinici e ricercatori. La letteratura riporta consistenti evidenze cliniche e scientifiche di declino delle funzioni cognitive, almeno in una sottopopolazione di pazienti con SLA. Attualmente, un coinvolgimento corticale (e sottocorticale) extra-motorio, sfociante in demenza o in alterazioni cognitive di lieve-moderata entità, viene, infatti, considerato come parte integrante della malattia (Goldestein e Abrahams, 2013).

Una questione rimasta aperta in letteratura riguarda la messa a punto di un protocollo di valutazione delle funzioni cognitive che permetta di esaminare e monitorare longitudinalmente i pazienti indipendentemente dalla disabilità motoria. Sin dalle fasi iniziali di malattia, infatti, i deficit motori potrebbero inficiare i risultati ottenuti ai classici test neuropsicologici, rallentando e/o alterando le prestazioni dei pazienti. La questione, naturalmente, diventa più critica nelle fasi avanzate di malattia, in cui l'aggravarsi della sintomatologia motoria impedisce l'esecuzione di gran parte dei tradizionali test psicometrici.

Un importante contributo nella valutazione delle disfunzioni cognitive e dei relativi meccanismi neurali nella SLA può essere fornito dai potenziali evento-correlati (ERPs) poiché, non richiedendo risposte verbali o motorie, possono essere somministrati anche a pazienti affetti da grave disabilità motoria. I principali studi ERPs nei pazienti con SLA hanno riscontrato delle modificazioni nei parametri elettrofisiologici che potrebbero riflettere un'alterazione dei processi di controllo e supervisione dell'attenzione.

Obiettivo di questo studio, quindi, è valutare le funzioni attentive nei pazienti affetti da SLA utilizzando l'approccio ERPs.

Nel primo esperimento un gruppo di 15 pazienti affetti da SLA e un gruppo di 15 partecipanti sani sono stati sottoposti ad una versione modificata del paradigma della distrazione. Questo paradigma ci ha consentito di valutare in modo specifico i tre stadi previsti dal modello cognitivo/neurofisiologico della distrazione: [1] la detezione del cambiamento, rappresentata dalla componente N200; [2] la focalizzazione dell'attenzione, rappresentata dalla componente P300; [3] il ri-orientamento delle risorse attentive in seguito ad un evento distraente, rappresentato dalla componente re-orienting negativity (RON) (Berti, 2008). Sulla base dei dati riportati dalla letteratura possiamo ipotizzare che i pazienti con SLA mostrino un'alterazione in tutti e tre gli stadi del modello cognitivo/neurofisiologico della distrazione.

Nel secondo esperimento è stato utilizzato un approccio di stima Bayesiana *single trial* della P300 registrata con un paradigma *oddball* attivo in 15 pazienti affetti da SLA allo stadio iniziale di malattia e altrettanti partecipanti di controllo. L'analisi delle singole epoche è stata condotta su dati in parte precedentemente pubblicati da Volpato et al. (2010) in cui l'approccio di analisi classico tramite *averaging* non aveva rivelato differenze significative tra pazienti con SLA e partecipanti sani. L'ipotesi dello studio è che nei pazienti con SLA allo stadio iniziale di malattia i parametri latenza e ampiezza della P300 siano lievemente alterati rispetto alla popolazione sana e che queste modificazioni siano rilevabili attraverso l'analisi *single trial* dell'onda. L'analisi *single trial*, infatti, non risentendo degli effetti di distorsione dell'*averaging*, potrebbe rilevare la presenza di modificazioni elettrofisiologiche anche di modesta entità.

PARTE SPERIMENTALE

5 PARADIGMA DELLA DISTRAZIONE

5.1 Razionale

Com'è stato in precedenza descritto, ci sono consistenti evidenze cliniche e sperimentali che indicano la presenza di disfunzioni cognitive almeno in una sottopopolazione di pazienti con SLA (Goldstein e Abrahams, 2013).

I principali studi ERPs mostrano delle alterazioni dei parametri elettrofisiologici indicando preminentemente una disfunzione dei circuiti neuronali responsabili dei meccanismi di controllo dell'attenzione, tra cui l'attenzione selettiva (Raggi et al., 2010).

L'attenzione selettiva permette di selezionare l'informazione rilevante tra le numerose informazioni che arrivano ai nostri organi di senso. Nell'attenzione selettiva intervengono due meccanismi: una selezione volontaria (intenzionale, endogena, *top-down*) ed una involontaria/automatica (non intenzionale, esogena, *bottom-up*) (James, 1980; Eimer et al., 1996; Kushnerenko, et al., 2002). Nel caso dell'attenzione volontaria siamo noi a decidere intenzionalmente quale tipo di informazione è rilevante e quale non lo è. Nel caso dell'attenzione involontaria/automatica la nostra attenzione può essere catturata passivamente da particolari eventi. Una possibile conseguenza negativa dell'attenzione involontaria/automatica è detta "distrazione". Poiché le risorse attentive che abbiamo a disposizione sono limitate la "distrazione" potrebbe condurre ad un'alterata elaborazione dell'informazione rilevante (Broadbent, 1958; Kahneman, 1984).

Gli stimoli uditivi sembrano essere particolarmente adatti per attrarre

l'attenzione automatica. Uno dei meccanismi tramite cui un suono può catturare l'attenzione è correlato al modello predittivo di regolarità nell'ambiente acustico. Il nostro cervello è in grado di stabilire un modello "regolare" degli stimoli sonori, fare delle previsioni e confrontare gli stimoli in arrivo con quelli previsti. Gli stimoli sonori che corrispondono al modello non risultano "nuovi" e di solito non richiedono ulteriori elaborazioni mentre gli stimoli sonori che non corrispondono al modello risultano "nuovi" e sono rilevati da questo meccanismo di filtro (Schroger et al., 2013; Winkler et al., 2009). Nella letteratura questo meccanismo è descritto come "rilevamento del cambiamento", "rilevamento delle deviazioni" o "rilevamento della novità".

In psicofisiologia, il fenomeno della distrazione dell'attenzione da parte di stimoli inaspettati può essere studiato tramite il paradigma *oddball* o "paradigma della distrazione" nel quale ai partecipanti è richiesto di ascoltare una sequenza randomizzata di suoni frequenti *standard* e suoni rari devianti (Escera et al., 1998). I suoni devianti costituiscono gli stimoli distraenti. Una variante del paradigma *oddball* prevede che i suoni *standard* e i suoni devianti siano brevi o lunghi. Ai partecipanti è chiesto di discriminare la durata dei suoni senza tener conto delle caratteristiche *standard* e deviante (Wetzel e Schroger, 2014) (Figura 1).

Durante il paradigma *oddball* vengono elicitate alcune componenti ERP ciascuna delle quali è associata ad un particolare stadio dell'elaborazione dell'informazione (Figura 2). I processi cognitivi ed elettrofisiologici associati alla distrazione sono stati descritti attraverso un modello a tre stadi. Il primo stadio prevede il rilevamento automatico delle violazioni rispetto al modello predittivo ed è solitamente indicato dalla componente *Mismatch Negativity* (MMN) (Näätänen et al., 1978). La MMN esprime la mancata corrispondenza tra la rappresentazione dello stimolo attuale a quella del modello predittivo (Schroger et al., 2013). La MMN può essere visualizzata come la differenza tra gli ERPs

elicitati dagli stimoli *standard* e gli ERPs eliciti dagli stimoli devianti. La MMN è rilevabile nei siti fronto-centrali, con una latenza di 100 - 250 millisecondi rispetto alla presentazione dello stimolo. Quando una sequenza *oddball* è attesa la MMN è sovrapposta e/o seguita dalla N2b, una componente negativa rilevabile intorno ai 200 ms dopo lo stimolo (Näätänen e Gaillard, 1983; Ritter e Ruchkin, 1992). La N2b probabilmente riflette un processo modalità-aspecifico, ovvero l'arrivo di uno stimolo raro/deviante (Horvath et al., 2009).

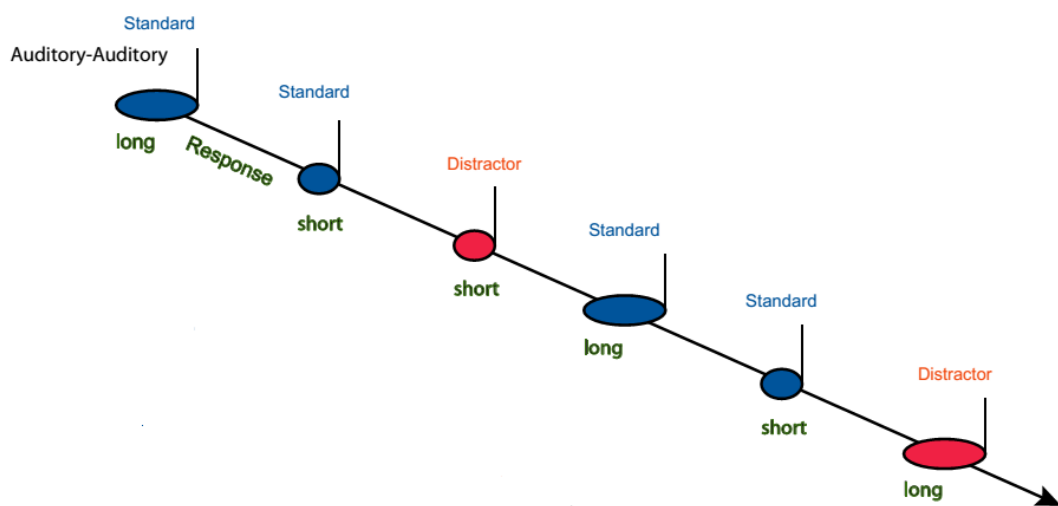


Figure 1. In un paradigma della distrazione sono presentati suoni *standard* e suoni devianti di diversa durata (brevi o lunghi). (Modificato da Wetzel e Schroger, 2014).

Il secondo stadio del modello prevede l'orientamento involontario dell'attenzione verso lo stimolo distrattore ed è associato alla componente P3a (Berti et al., 2004; Escera et al., 1998; Friedman et al., 2001; Polich, 2007). L'elicitazione della P3a sembra essere abbastanza automatica e non sembra dipendere dalle risorse richieste dal compito (Muller-Gass et al., 2007). Inoltre, è

stato ipotizzato che la P3a sia un indicatore indiretto dell'attenzione involontaria e che rifletta un processo di valutazione delle caratteristiche dello stimolo deviante (Schroger et al., 2013; Wetzel et al., 2013; Horvath et al., 2008). La P3a è rilevabile nei siti centro-parietali come un picco positivo con una latenza di 300-400 ms.

Una variante più tardiva della P300, detta P3b, viene elicitata quando al partecipante è chiesto di rispondere allo stimolo deviante (Polich et al., 2007). Si ritiene che la P3b rifletta il funzionamento della memoria di lavoro, ovvero il mantenimento e l'aggiornamento della rappresentazione mnemonica dello stimolo all'arrivo dello stimolo deviante (Donchin and Coles, 1988; Verleger, 1988).

Il terzo stadio del modello della distrazione consiste nel ri-orientamento dell'attenzione verso le informazioni rilevanti per il compito in seguito ad un evento distraente, ed è associato alla componente *re-orienting negativity* (RON) (Schroger et al., 2000; Schroger e Wolff, 1998). Le risorse attenzionali sono ora disponibili per elaborare le informazioni rilevanti per il compito. La RON segue la P3a quando è presentato un suono distrattore. La RON, quindi, potrebbe riflettere un processo attentivo centrale che permette il mantenimento dell'informazione rilevante per compito. La RON è più evidente fronto-centralmente con una latenza di 400–600 ms rispetto allo stimolo distrattore. La sorgente della RON non è ancora stata chiaramente determinata. Uno studio condotto con la magnetoencefalografia (MEG) ha individuato le sorgenti della RON nell'area motoria primaria (Horvath et al., 2008).

Alla luce dei dati riportati dalla letteratura sugli ERPs nella SLA, questo studio si propone di valutare le funzioni di controllo attentivo in un gruppo di pazienti affetti da SLA utilizzando una versione modificata del paradigma ERP della distrazione. Ai partecipanti sono stati presentati toni *standard* e devianti, brevi e lunghi, con la consegna di rispondere solo ai toni devianti lunghi. In questo modo è stato possibile valutare le capacità del soggetto di rilevare il

cambiamento ovvero gli stimoli devianti (N200), di focalizzare l'attenzione volontaria sul tono target (P300) e di ri-orientare l'attenzione sul target in seguito ad un evento distraente, ovvero il tono distrattore deviante breve (RON).

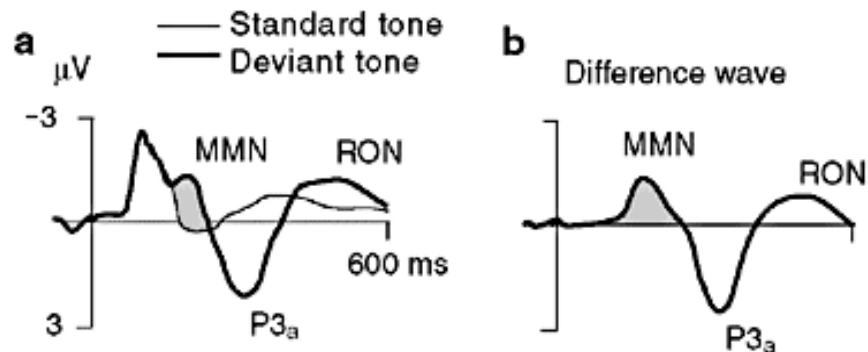


Figura 2. Rappresentazione delle componenti ERP elicitate durante un paradigma della distrazione: MMN, P3a e RON (Tratto da Kahkonen e Ahveninen, 2002).

5.2 Materiali e metodi

5.2.1. Partecipanti

Hanno partecipato a questo studio 15 pazienti con diagnosi di SLA definita o probabile secondo i criteri *El Escorial* (Ross et al., 1998) e 15 partecipanti sani equiparabili per caratteristiche demografiche come gruppo di controllo (Tabella 1). Il grado funzionale dei pazienti, collocabile in un *continuum* tra lieve e grave, è stato valutato mediante la *ALS-Functional Rating Scale-Revised* (Cedarbaum et al., 1999). Tutti i pazienti assumevano *riluzolo* come terapia farmacologica.

PARAMETRI	SLA	CONTROLLI
ETA'	64.94 (7.63)	57.35 (7.62)
SCOLARITA'	9.58 (2.53)	11.76 (4.45)
GENERE (M/F)	10/5	6/9
MOCA	25,60 (3,60)	25,60 (5,98)
ALS-FRS-R	28.66 (9.29)	-
DURATA DI MALATTIA	55.93 (43.24)	-

Tabella 1. Media (deviazione standard) delle caratteristiche demografiche e cliniche dei partecipanti.

Tutti i partecipanti sono stati reclutati presso l'IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo di Venezia. I criteri di inclusione per la partecipazione allo studio erano: [1] assenza di demenza secondo i criteri del DSM-V (2014) e punteggio >26 al *Montreal Cognitive Assessment* - MOCA (Nasreddine et al., 2005); [2] assenza di comorbidità psichiatriche o neurologiche; [3] sottoscrizione del consenso informato allo studio. Le procedure sperimentali sono state preliminarmente valutate e approvate dal Comitato Etico dell'IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo.

5.2.2 Valutazione neuropsicologica

Tutti i partecipanti all'esperimento sono stati sottoposti a un breve *assessment* neuropsicologico che includeva uno *screening* cognitivo generale (MOCA, Nasreddine et al., 2005) e la somministrazione di una batteria di test psicometrici finalizzata ad esplorare quattro domini cognitivi fondamentali: intelligenza, linguaggio, memoria e funzioni esecutive. I test psicometrici non implicavano necessariamente risposte motorie o verbali aperte così da poter essere somministrati a tutti i pazienti, anche in presenza di una grave disabilità motoria. In questi casi i pazienti rispondevano con tramite

l'apertura/chiusura degli occhi con modalità precedentemente concordate con il valutatore.

1) L'*intelligenza* non verbale è stata valutata con il test delle Matrici Progressive Colorate di Raven (Raven, 1965). Al partecipante sono presentate una serie di figure incomplete di difficoltà crescente. Il compito consiste nel completare le figure scegliendo la parte mancante tra sei opzioni disponibili.

2) Le *funzioni esecutive* sono state valutate tramite *Modified Wisconsin Card Sorting Test* (M-WCST) (Nelson, 1976). Il test è finalizzato a valutare le abilità di ragionamento astratto e di cambiamento di strategie cognitive al mutare delle circostanze ambientali. Al partecipante sono mostrate quattro carte stimolo con figure che variano per colore (rosso, blu, giallo o verde), forma (croci, cerchi, triangoli o stelle) e numero di elementi (uno, due, tre o quattro). Il compito del partecipante è associare le altre carte che di volta in volta sono messe a sua disposizione ad a una delle carte stimolo. L'esaminatore può solo dire se la scelta effettuata sia giusta o sbagliata.

3) Il *linguaggio* è stato valutato tramite le prove di comprensione orale dell'*Aachen Aphasia Test* (Luzzatti et al., 1996): l'esaminatore legge ad alta voce la parola o la frase stimolo e chiede al soggetto di indicare tra le cinque figure quella corrispondente.

4) La *memoria* è stata valutata tramite il test di riconoscimento di oggetti e volti *del Rivermead Behavioural Memory Test* (Wilson et al., 1991). Ai partecipanti sono mostrate una serie di carte raffiguranti delle immagini; se le immagini raffiguravano degli oggetti la consegna era quella di denominare l'oggetto; se le immagini raffiguravano dei volti, la consegna era di stimare l'età delle persone oltre a dire se erano di sesso femminile o maschile. Dopo un compito distrattore, ai partecipanti sono mostrate delle carte raffiguranti delle immagini tra le quali sono incluse anche quelle presentate precedentemente. Il compito del partecipante è dire se ha già visto o meno l'immagine presentata.

5.2.3 Paradigma ERPs

Il paradigma di distrazione uditivo (Berti e Schröger, 2001; Berti, 2008) consisteva di 400 stimoli uditivi, divisi in quattro blocchi di 100 stimoli. La presentazione degli stimoli avveniva in ordine randomizzato con un intervallo interstimolo di 1200 ms. Sono stati utilizzati due tipi di stimoli uditivi: (1) stimoli *standard* con una frequenza di 200 Hz; (2) stimoli *devianti* con una frequenza di 1000 Hz. Gli stimoli *standard* avevano una probabilità dell'80% mentre gli stimoli *devianti* avevano una probabilità del 20%. La metà di entrambi gli stimoli uditivi *standard* e *devianti* aveva una durata di 200 ms e l'altra metà di 500 ms. Erano presentati quindi quattro tipi di stimoli: *standard brevi*, *standard lunghi*, *devianti brevi* e *devianti lunghi* (Figura 4).

Ai partecipanti, seduti su una sedia in una stanza priva di rumori, era richiesto di rilassarsi e di minimizzare i movimenti degli occhi. Il compito consisteva nell'ascoltare i gli stimoli sonori premere la barra spaziatrice della tastiera del PC quando sentivano lo stimolo *target*, ovvero lo stimolo *deviante lungo*. Quando i pazienti non erano in grado di premere la barra era richiesto loro di contare mentalmente gli stimoli *target*.

Prima di iniziare la registrazione era effettuata una breve sessione di prova per consentire ai partecipanti di familiarizzare con il compito. L'esperimento durava circa 1 ora. Durante la registrazione ai partecipanti era richiesto di rilassarsi e di minimizzare i movimenti oculari.

I suoni erano presentati in modo binaurale con delle cuffie collegate ad un PC. Gli stimoli erano erogati tramite il software E-prime (PST, Sharpsburg, USA) per l'implementazione di esperimenti in psicologia.

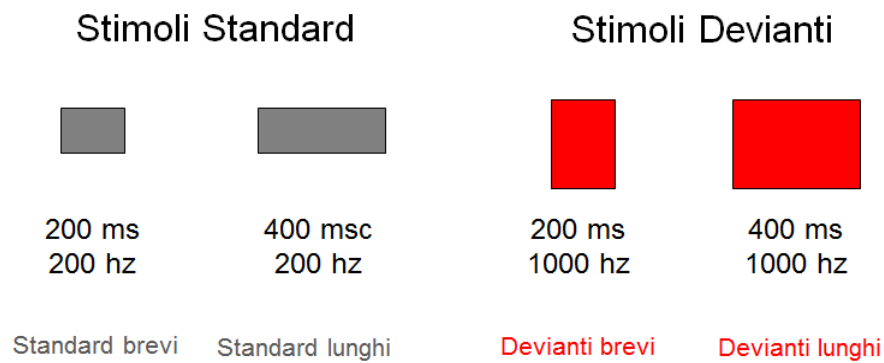


Figura 3. Nel paradigma della distrazione gli stimoli potevano essere *standard brevi*, *standard lunghi*, *devianti brevi* e *devianti lunghi*. Al partecipante era richiesto di rispondere allo stimolo *deviante lungo*.

5.2.4 Acquisizione ed analisi del segnale EEG

L'attività corticale EEG è stata registrata con 29 elettrodi di stagno, montati su una cuffia elastica (secondo il Sistema Internazionale 10-10) applicata sullo scalpo. Gli elettrodi di riferimento sono stati posizionati sulle due mastoidi e l'elettrodo di terra era posizionato in POz. Gli elettrodi sono stati riempiti di pasta elettroconduttrice al fine di ridurre l'impedenza di ciascun elettrodo sotto i 5 k Ω . I movimenti oculari verticali e orizzontali sono stati registrati mediante due elettrodi posizionati rispettivamente ad un centimetro sotto l'asse mediano e al canto esterno dell'occhio di sinistra. L'acquisizione del segnale EEG è avvenuta tramite l'elettroencefalografo BrainAmp (BrainProduct, Gilching, Germany). Il segnale è stato registrato in continuo applicando un filtro passa banda da 0.15Hz a 30 Hz e con una frequenza di campionamento di 500 Hz.

L'analisi *off-line* dei tracciati è stata effettuata con il *toolbox* EEGLAB (Delorme, 2005) per MATLAB. Il tracciato è stato filtrato a 30 Hz. Gli artefatti oculari sono stati individuati e rimossi tramite l'Analisi delle Componenti Indipendenti (ICA). Il tracciato è stato segmentato in epoche che includevano della durata di 1500ms con 500 ms di pre-stimolo e 1000 ms post-stimolo. Sono

state estratte epoche distinte per ciascun stimolo: standard breve, standard lungo, deviante breve e deviante lungo. Le epoche sono state corrette per la linea di base rispetto ai 100 ms precedenti lo stimolo.

Le singole componenti degli ERPs sono state estrapolate dal tracciato EEG mediante *l'averaging* delle epoche. Sulla base delle forme d'onda medie sono state individuate tre componenti: la N200, la P300 e la RON. La componente N200 è stata individuata come il picco massimo negativo compreso tra 200 e 300 ms. La componente P300 è stata definita come il picco massimo positivo tra i 300 e 450 ms, e la componente RON è stata definita come il picco massimo negativo tra i 500 e 600 ms (Picton et al., 2000). La latenza è stata misurata rispetto all'*onset* dello stimolo, mentre l'ampiezza è stata misurata rispetto alla linea di base (Polich, 2007). Sono state valutate le componenti registrate negli elettrodi posti sulla linea mediana Fz, Cz e Pz.

5.2.5 *Analisi statistiche*

Le analisi statistiche sono state condotte con il software IBM SPSS (*Statistical Package for Social Science*). È stato effettuato il test di Kolmogorov-Smirnov per verificare se le variabili erano distribuite normalmente e le varianze erano omogenee. Poiché entrambe le assunzioni di normalità erano confermate sono stati utilizzati test parametrici. I dati demografici e neuropsicologici dei due gruppi sono stati confrontati con il Test T di Student per campioni indipendenti. I dati ERPs sono stati analizzati con l'ANOVA a misure ripetute con un fattore tra soggetti, "*gruppo*" (SLA vs. controlli), e tre fattori entro il gruppo: "*elettrodo*" (Fz, Cz and Pz), "*stimolo*" (*standard* vs. *deviante*) e "*lunghezza*" (breve vs. lungo).

5.3 Risultati

Le analisi statistiche (test T di Student per campioni indipendenti) non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra i due gruppi rispetto ad età e scolarità.

5.3.1 Test neuropsicologici

Il confronto tra le prestazioni ai test psicometrici dei pazienti con SLA e quelle dei partecipanti sani è stato effettuato tramite il test T di Student per campioni indipendenti. I risultati delle analisi mostrano che il gruppo dei pazienti rispetto al gruppo di controllo commette un numero significativamente maggiore di errori al M-WCST (T= -2.292, p= .030) ed ha una prestazione deficitaria nel compito di riconoscimento di figure (T= 2.514; p= .029) e volti (T= 2.086, p= .046) e alle matrici progressive di Raven colorate (T= 2.600; p=.014) ha prestazioni peggiori rispetto al gruppo di controllo (Tabella 3).

TEST	SLA	CONTROLLI	SIG.
M-WCST CATEGORIE	5.20 (1.65)	5.86 (1.65)	.295
M-WCST ERRORI	8.73 (9.37)	2.71 (2.99)	.030 *
RICONOSCIMENTO DI FIGURE	9.53 (0.75)	10.00 (0.00)	.029 *
RICONOSCIMENTO DI VOLTI	5.57 (0.516)	5.81 (0.50)	.048 *
MATRICI PROGRESSIVE COLORATE	26.50 (5.526)	30.88 (3.85)	.015 *
COMPRESIONE ORALE	55.29 (3.853)	56.21 (3.52)	.158

Tabella 2. Valori medi (deviazione standard) dei punteggi ai test neuropsicologici riportati dai pazienti con SLA e dai partecipanti sani. * indica una differenza statisticamente significativa tra i gruppi.

5.3.2 ERPs

Tutti i partecipanti sono stati in grado di svolgere correttamente il compito. Dal confronto statistico tra gruppi non sono emerse differenze significative tra partecipanti sani (media delle risposte corrette= 92%, DS= 12%) e pazienti con SLA (media delle risposte corrette= 91%, DS= 7%) rispetto all'accuratezza delle risposte.

Nell'analisi delle componenti N200, P300 e RON sono state considerate le risposte elettrofisiologiche a ciascun tipo di stimolo: *standard breve*, *standard lungo*, *deviante breve* e *deviante lungo*. L'analisi è stata effettuata tramite un'ANOVA a misure ripetute con un fattore tra soggetti ("gruppo": SLA vs. controlli) e tre fattori entro il gruppo ("elettrodo": Fz vs. Cz. Vs. Pz; "frequenza": standard vs. deviante; "lunghezza": breve vs. lungo). I confronti tra coppie sono stati eseguiti con il test di Bonferroni.

N200 - ampiezza: l'analisi della varianza ha dimostrato un effetto significativo dei fattori "elettrodo" ($F= 2.898$, $p= .035$) indicando un'ampiezza maggiore nei siti fronto-centrali rispetto a quello posteriore, e "frequenza" ($F= 21.139$, $p= .000$) indicando un'ampiezza maggiore per gli stimoli devianti rispetto ai frequenti. Inoltre, è emerso un effetto significativo delle interazioni "frequenza" x "gruppo" ($F= 5.244$, $p= .30$), "elettrodo" x "frequenza" ($F= 9.670$, $P= .000$), "frequenza" x "lunghezza" ($F= 4.883$, $p= .035$) "elettrodo" x "frequenza" x "lunghezza" ($F= 4.532$, $p=.015$), "elettrodo" x "frequenza" x "lunghezza" x "gruppo" ($F= 6.122$, $p= .004$).

Rispetto all'interazione "elettrodo" x "frequenza" i confronti a coppie (Test di Bonferroni) hanno mostrato che l'ampiezza era maggiore per gli stimoli devianti rispetto a quelli standard in tutti gli elettrodi (Fz: $p= .003$; Cz: $p= .000$; Pz: $p= 000$).

Rispetto all'interazione "frequenza" x "gruppo" i confronti a coppie (Test di Bonferroni) hanno rivelato un'ampiezza maggiore per gli stimoli devianti

rispetto agli standard nel gruppo di controllo ($p = .000$).

L'interazione "elettrodo" x "frequenza" (confronti a coppie con il Test di Bonferroni) ha mostrato un'ampiezza maggiore negli elettrodi fronto-centrali rispetto a quelli posteriori sia per gli stimoli devianti (Cz vs. Pz: $p = .003$) che per gli stimoli standard (Fz vs. Cz: $p = .000$).

L'interazione "frequenza" x "lunghezza" (confronti a coppie con il Test di Bonferroni) ha mostrato un'ampiezza maggiore per i toni devianti rispetto agli standard sia per gli stimoli lunghi ($p = .005$) che per quelli brevi ($p = .000$).

Rispetto all'interazione "elettrodo" x "frequenza" x "lunghezza" i confronti a coppie (Test di Bonferroni) hanno mostrato che per gli stimoli brevi sia standard che devianti l'ampiezza era maggiore negli elettrodi fronto-centrali rispetto a quello posteriore (Fz vs. Cz: $p = .000$; Fz vs. Pz: $p = .043$; Cz vs. Pz: $p = .001$). Inoltre, in tutti gli elettrodi, sia per gli stimoli brevi che per quelli lunghi, gli stimoli devianti elicitarono una N200 più ampia rispetto quelli standard (Fz, brevi: $p = .001$; Cz, lunghi: $p = .003$; Cz, brevi: $p = .000$; Pz, lunghi: $p = .001$; Pz, brevi: $p = .001$). Infine, l'ampiezza della N200 associata agli stimoli devianti era maggiore per gli stimoli brevi rispetto a quelli lunghi in Fz ($p = .044$) e Cz ($p = .041$).

L'interazione "elettrodo" x "frequenza" x "lunghezza" x "gruppo" (confronti a coppie con il Test di Bonferroni) ha messo in luce che in Pz gli stimoli devianti brevi elicitarono una N200 con ampiezza maggiore nel gruppo di controllo rispetto al gruppo di pazienti ($p = .003$). Nel gruppo di controllo, inoltre, l'ampiezza era maggiore nei siti fronto-centrali rispetto a quello posteriore per i toni devianti brevi (Fz vs. Cz, $p = .024$; Cz vs. Pz, $p = .002$), standard brevi (Fz vs. Cz, $p = .000$). Nel gruppo di controllo gli stimoli devianti elicitarono una N200 più ampia rispetto agli stimoli standard sia per i toni brevi che per quelli lunghi, in tutti gli elettrodi (Fz, lunghi: $p = .039$; Fz, brevi: $p = .002$; Cz, lunghi: $p = .004$; Cz, brevi: $p = .000$; Pz, lunghi: $p = .000$; Pz, brevi: $p = .001$). Nel gruppo di controllo in

Cz gli stimoli standard lunghi elicitarono un'ampiezza maggiore rispetto a quelli corti ($p = .016$). Infine, nel gruppo di pazienti con SLA, solo in Cz per i toni brevi l'ampiezza era maggiore per i toni devianti rispetto agli standard ($p = .041$) (Figura 4).

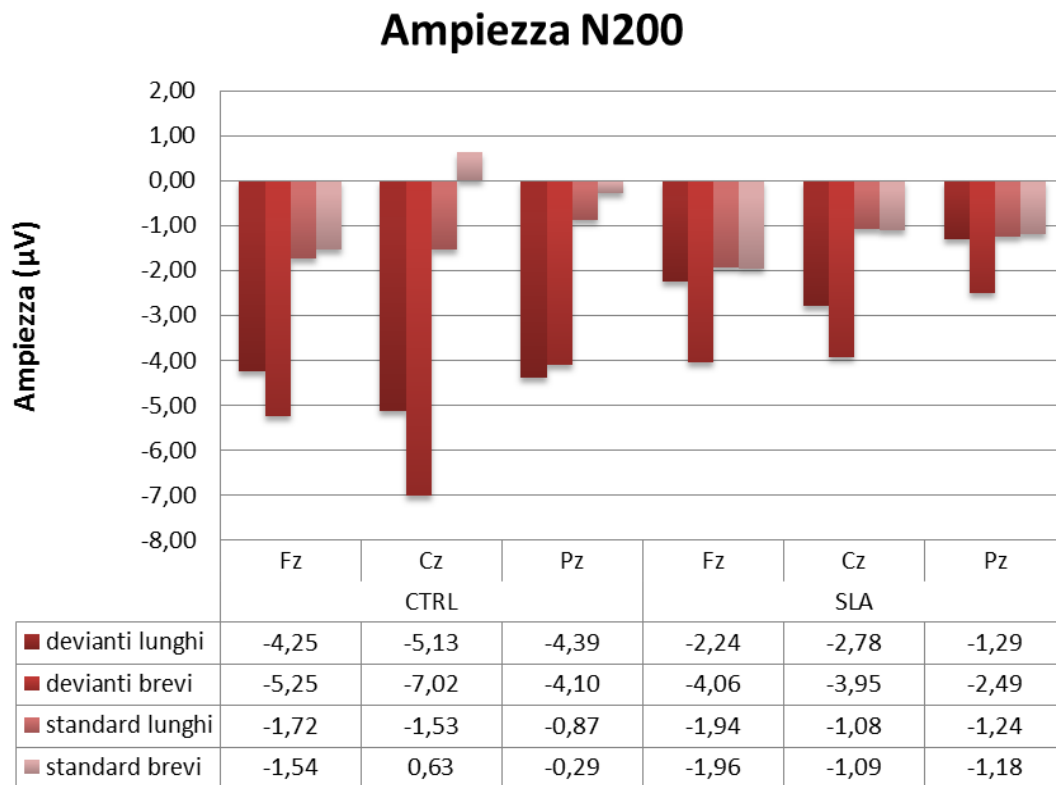


Figura 4. Valori medi dell'ampiezza della N200 registrata negli elettrodi Fz, Cz e Pz nei pazienti con SLA e nel gruppo di controllo (CTRL).

N200 - latenza: l'analisi della varianza ha mostrato un effetto del fattore "elettrodo" ($F = 3.355$, $p = .042$) indicando un'ampiezza maggiore nei siti fronto-centrali rispetto a quello posteriore, e dell'interazione "elettrodo" x "frequenza" x "gruppo" ($F = 4.294$, $p = .018$).

Rispetto all'interazione "elettrodo" x "frequenza" x "gruppo" i confronti a coppie (Test di Bonferroni) hanno evidenziato che nei pazienti con SLA rispetto ai controlli la latenza in Pz era prolungata per gli stimoli standard ($p = .016$) e per gli

stimoli lunghi ($p = .044$). Nel gruppo di controllo in Pz la latenza era più lunga per gli stimoli devianti rispetto agli standard ($p = .014$) (Figura 5).

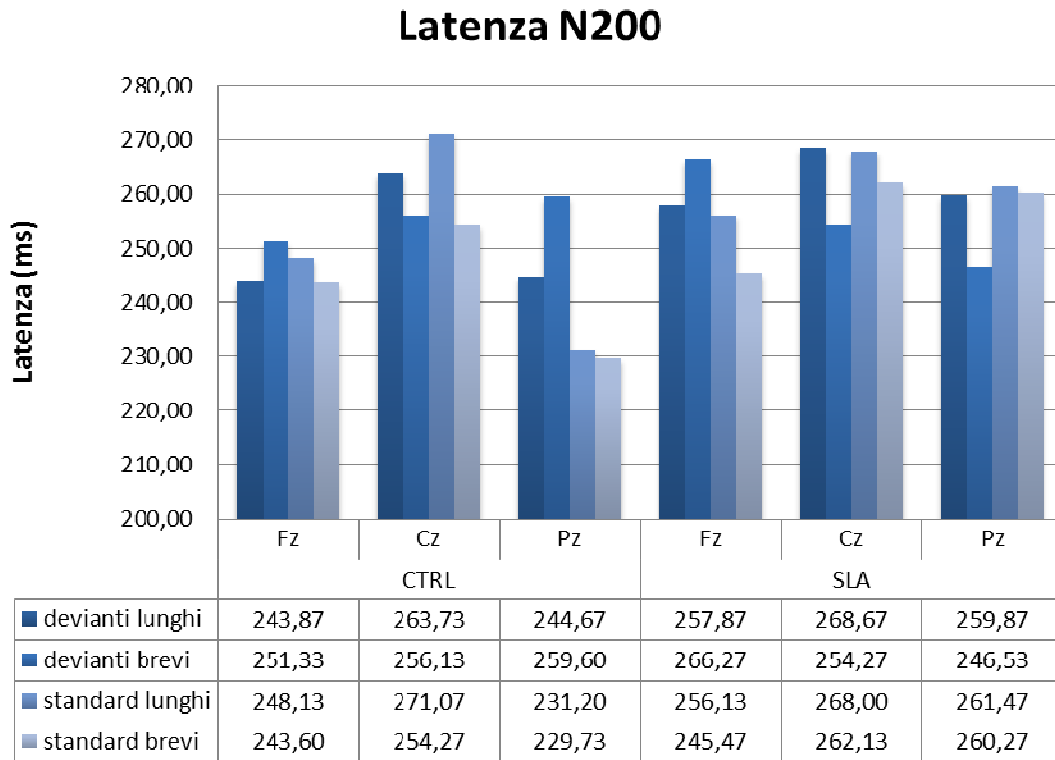


Figura 5. Valori medi della latenza della N200 registrata negli elettrodi Fz, Cz e Pz nei pazienti con SLA e nel gruppo di controllo (CTRL).

P300 - ampiezza: l'analisi dell'ampiezza ha mostrato un effetto significativo dei fattori entro i gruppi "elettrodo" ($F = 12.381$, $p = .000$) indicando un'ampiezza maggiore in Pz e Cz rispetto a Fz, "frequenza" ($F = 15.694$, $p = .000$) indicando un'ampiezza maggiore per gli stimoli devianti rispetto agli standard, e "lunghezza" ($F = 30.509$, $p = .000$), indicando un'ampiezza maggiore per gli stimoli brevi rispetto ai lunghi. È, inoltre, risultato significativo il fattore "gruppo" ($F = 6.751$, $p = .015$) indicando una P300 più ampia nei partecipanti sani rispetto ai pazienti con SLA. Infine, l'analisi della varianza ha mostrato un effetto significativo delle interazioni "lunghezza" x "gruppo" ($F = 6.222$, $p = .019$),

“elettrodo” x “frequenza” ($F= 5.247$, $p= .008$) e “elettrodo” x “frequenza” x “lunghezza” ($F= 4.460$, $p= .016$).

I confronti a coppie (Test di Bonferroni) hanno mostrato un’ampiezza maggiore in Pz rispetto ad Fz ($p= .009$) ed in Cz rispetto ad Fz ($p= .000$).

L’interazione “lunghezza” x “gruppo” (confronti a coppie con il Test di Bonferroni) ha evidenziato che l’ampiezza della P300 per gli stimoli brevi era maggiore nei controlli sani rispetto ai pazienti con SLA ($p= .004$). Inoltre, sia nel gruppo di controllo sia nel gruppo dei pazienti l’ampiezza era maggiore per gli stimoli lunghi rispetto ai brevi (CTRL: $p= .000$; SLA: $p= .041$).

Dall’interazione “elettrodo” x “frequenza” (confronti a coppie con il Test di Bonferroni) è emerso che gli stimoli devianti avevano un’ampiezza maggiore in Pz rispetto a Fz ($p= .001$) e Cz ($p= .000$). Inoltre, in Cz e in Pz l’ampiezza della P300 era maggiore per gli stimoli devianti rispetto ai frequenti (Cz: $p= .024$; Pz: $p= .000$) (Figura 6).

Rispetto all’interazione “elettrodo” x “frequenza” x “lunghezza” i confronti a coppie (Test di Bonferroni) hanno messo in luce un’ampiezza maggiore per i toni devianti lunghi in Pz rispetto a Cz ($p= .002$) e per i devianti brevi in Pz rispetto a Fz ($p= .000$) ed in Cz rispetto ad Fz ($P=.000$). La P300 per gli stimoli standard lunghi aveva un’ampiezza maggiore in Pz rispetto a Cz ($p= .007$). In Cz ($p= .002$) e in Pz ($p= .000$) la P300 era più ampia per i toni devianti lunghi rispetto ai toni standard lunghi. Inoltre, in Pz ($p= .000$) l’ampiezza era maggiore per gli stimoli devianti brevi rispetto ai frequenti brevi. Infine, l’ampiezza per gli stimoli standard brevi era maggiore rispetto a quella per gli stimoli standard lunghi in Fz ($p= .000$), Cz ($p= .000$) e Pz ($p= .002$); e l’ampiezza per gli stimoli devianti brevi era maggiore rispetto a quella per i devianti lunghi in Pz ($p= .002$).

P300 - latenza: l’analisi della latenza della P300 ha mostrato un effetto dei fattori entro il gruppo “elettrodo” ($F= 6.064$, $p= .004$), indicando una latenza più lunga in Cz e Pz rispetto a Fz, “frequenza” ($F= 4.446$, $p= .044$) indicando una

latenza prolungata per gli stimoli devianti rispetto ai frequenti e “lunghezza” ($F=6.995$, $p=.013$), indicando una latenza più lunga per gli stimoli brevi rispetto ai lunghi. Inoltre, è risultato significativo il fattore “gruppo” ($F=6.128$, $p=.020$) indicando una latenza prolungata nei pazienti con SLA rispetto ai controlli. Infine l’analisi della varianza ha mostrato un effetto significativo delle interazioni “frequenza” x “lunghezza” ($F=7.382$, $p=.011$) e “elettrodo” x “lunghezza” x “gruppo” ($F=3.331$, $p=.043$).

I confronti a coppie (Test di Bonferroni) hanno mostrato una latenza maggiore in Pz e Cz rispetto a Fz (Fz vs. Cz: $p=.011$; Cz vs. Pz: $p=.016$).

Rispetto all’interazione “frequenza” x “lunghezza”, la latenza della P300 agli stimoli lunghi devianti era prolungata rispetto a quella della P300 agli stimoli lunghi standard ($p=.006$); la latenza della P300 agli stimoli standard lunghi era più lunga rispetto a quella della P300 agli stimoli standard corti ($p=.002$).

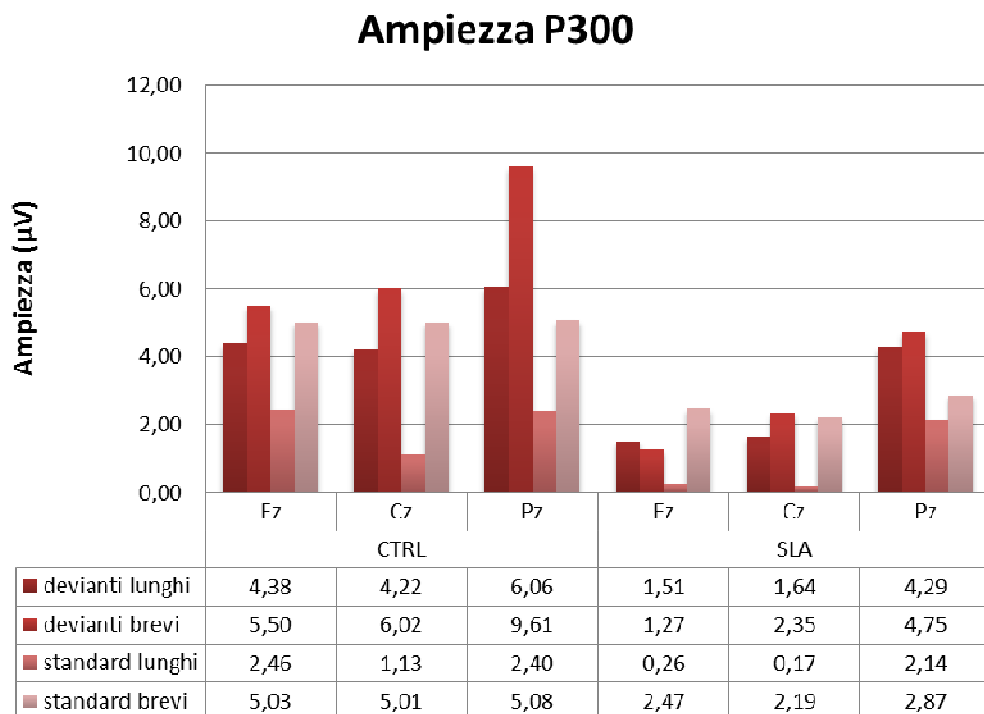
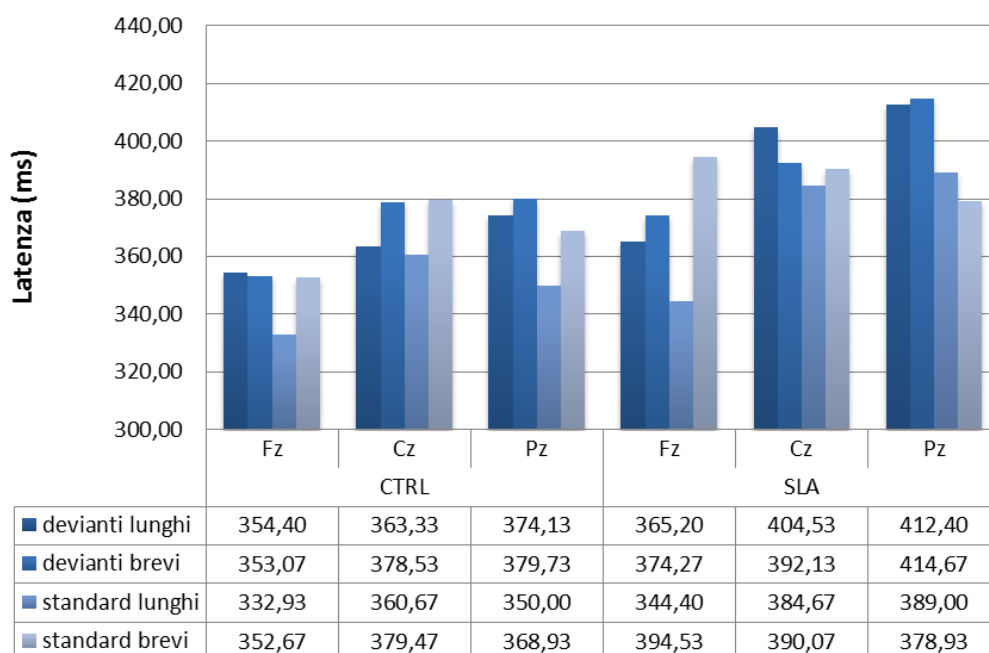


Figura 6. Valori medi dell’ampiezza della P300 registrata negli elettrodi Fz, Cz e Pz nei pazienti con SLA e nel gruppo di controllo (CTRL).

Latenza P300



Figur

a 7. Valori medi della latenza della P300 registrata negli elettrodi Pz, Cz e Fz nei pazienti con SLA e nel gruppo di controllo (CTRL).

Infine, dall'interazione "elettrodo" x "lunghezza" x "gruppo" è emerso che nei pazienti con SLA gli stimoli lunghi elicitarono una P300 con una latenza prolungata in Cz rispetto a Fz ($p = .014$) ed in Pz rispetto a Fz ($p = .012$). La latenza della P300, infine, era prolungata per gli stimoli brevi rispetto ai lunghi in Cz nel gruppo di controllo ($p = .036$) ed in Fz nel gruppo di pazienti con SLA ($p = .013$) (Figura 7).

RON - ampiezza: l'analisi dell'ampiezza ha mostrato un effetto dei fattori entro il gruppo "elettrodo" ($F = 49.976$, $p = .000$) indicando un'ampiezza maggiore in Fz rispetto a Cz e Pz, e "lunghezza" ($F = 30.045$, $p = .000$) indicando un'ampiezza maggiore per gli stimoli lunghi rispetto ai brevi. Inoltre, è risultato significativo il fattore "gruppo" ($F = 4.554$, $p = .042$) indicando un'ampiezza maggiore nei partecipanti sani rispetto ai pazienti con SLA. Infine sono emerse

delle interazioni significative: “lunghezza” x “gruppo” ($F= 4.789$, $p= .037$) e “elettrodo” x “frequenza” ($F= 13.202$, $p= .000$).

I confronti a coppie (Test di Bonferroni) hanno mostrato un’ampiezza maggiore nell’elettrodo Fz rispetto a Cz ($p= .000$) e a Pz ($p= .000$) e in Cz rispetto a Pz ($p= .000$).

Rispetto all’interazione “lunghezza” x “gruppo” il confronto a coppie (Test di Bonferroni) ha evidenziato un’ampiezza maggiore nel gruppo di controllo rispetto ai pazienti per gli stimoli lunghi ($p= .005$). Inoltre, gli stimoli lunghi elicitarono un’ ampiezza maggiore rispetto agli stimoli brevi sia nei controlli sani ($p= .005$) sia nei pazienti ($p= .027$).

L’interazione “elettrodo” x “frequenza” (confronto a coppie con il Test di Bonferroni) ha mostrato per gli stimoli devianti un’ampiezza maggiore in Fz rispetto a Cz ($p= .004$) e a Pz ($p= .000$) ed in Cz rispetto a Pz ($p= .000$). Inoltre, l’ampiezza della RON era maggiore per gli stimoli devianti rispetto ai frequenti in Fz ($p= .011$) e in Cz ($p= .007$) (Figura 8).

RON - latenza: L’analisi della latenza della RON ha mostrato un effetto dell’interazione “frequenza” x “lunghezza” ($F= 11.184$, $p= .002$) e “elettrodo” x “frequenza” x “lunghezza” ($F= 3.750$, $p= .029$).

Rispetto all’interazione “frequenza” x “lunghezza” i confronti a coppie (Test di Bonferroni) hanno rivelato una latenza prolungata per gli stimoli standard lunghi rispetto ai brevi ($p= .002$)

L’interazione “elettrodo” x “frequenza” x “lunghezza” (confronti a coppie con Test di Bonferroni) ha dimostrato che in Fz la latenza della RON era prolungata per gli stimoli brevi devianti rispetto ai brevi frequenti ($p= .008$). Inoltre, in Fz la latenza per i toni lunghi era prolungata rispetto ai toni brevi sia per gli stimoli devianti ($p= .005$) sia per gli standard ($p= .008$). Infine, in Pz la RON aveva una latenza più lunga per i toni lunghi rispetto ai toni brevi per gli stimoli standard ($p= .012$) (Figura 9).

I *grandaverage* delle risposte elettrofisiologiche del gruppo di controllo e dei pazienti con SLA registrate durante il paradigma della distrazione sono rappresentate nelle figure 10-15.

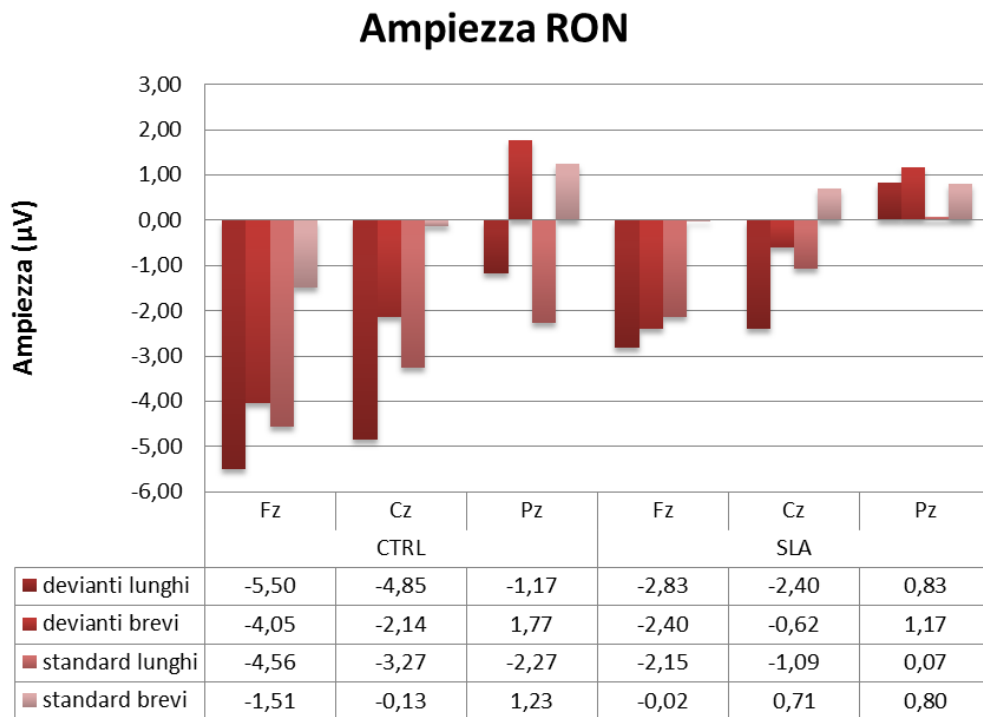


Figura 8. Valori medi dell'ampiezza della RON registrata negli elettrodi Fz, Cz e Pz nei pazienti con SLA e nel gruppo di controllo (CTRL).

Latenza RON

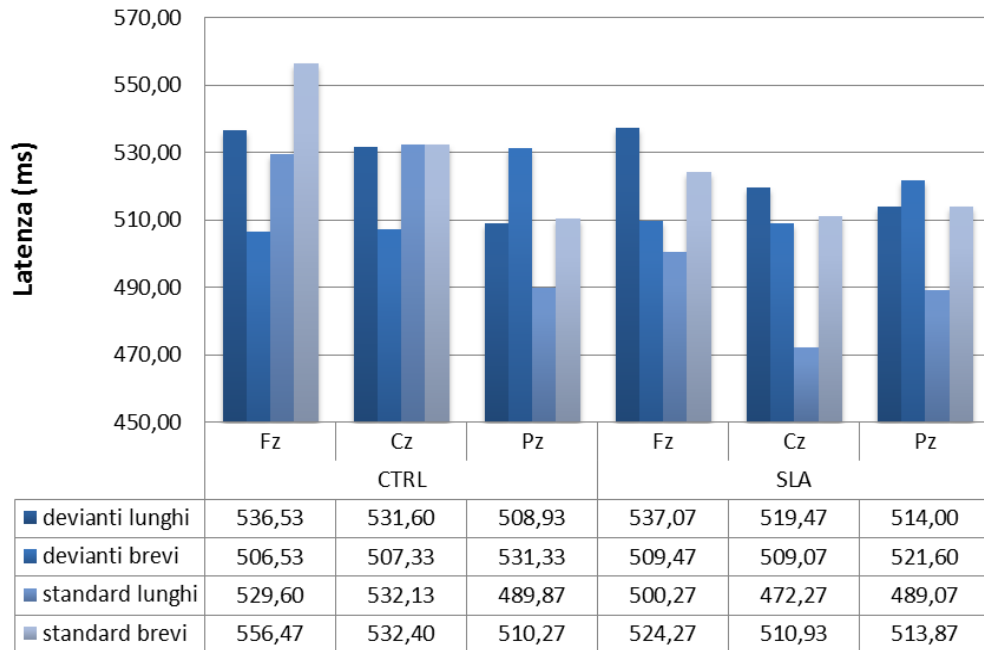


Figura 9. Valori medi della latenza della RON registrata negli elettrodi Fz, Cz e Pz nei pazienti con SLA e nel gruppo di controllo (CTRL).

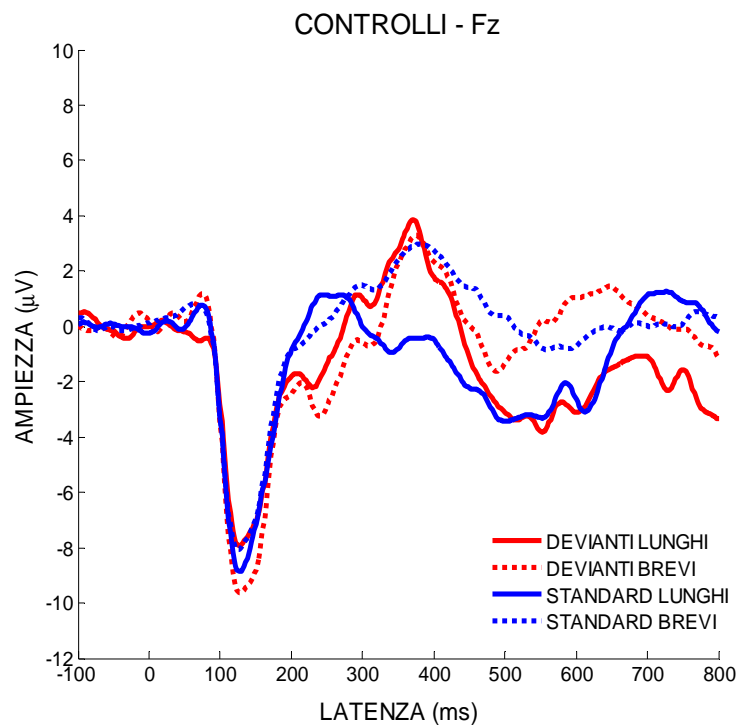


Figura 10. Grandaverage del gruppo di controllo in Fz

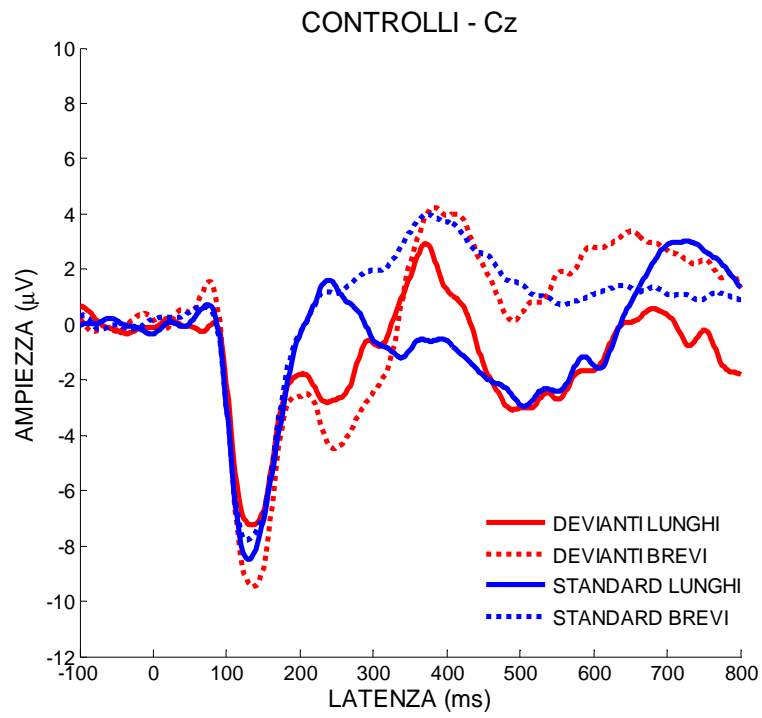


Figura 11. *Grandaverage* del gruppo di controllo in Cz

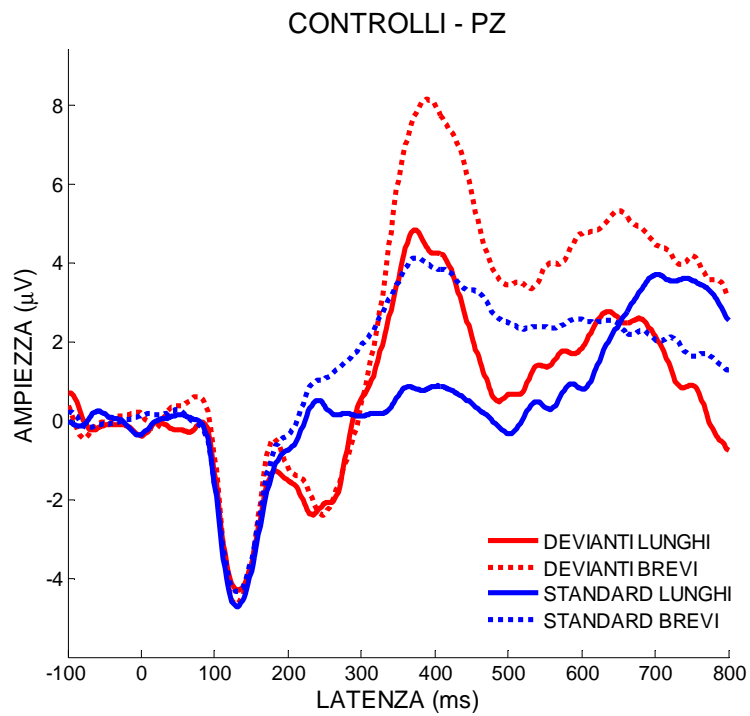


Figura 12. *Grandaverage* del gruppo di controllo in Pz

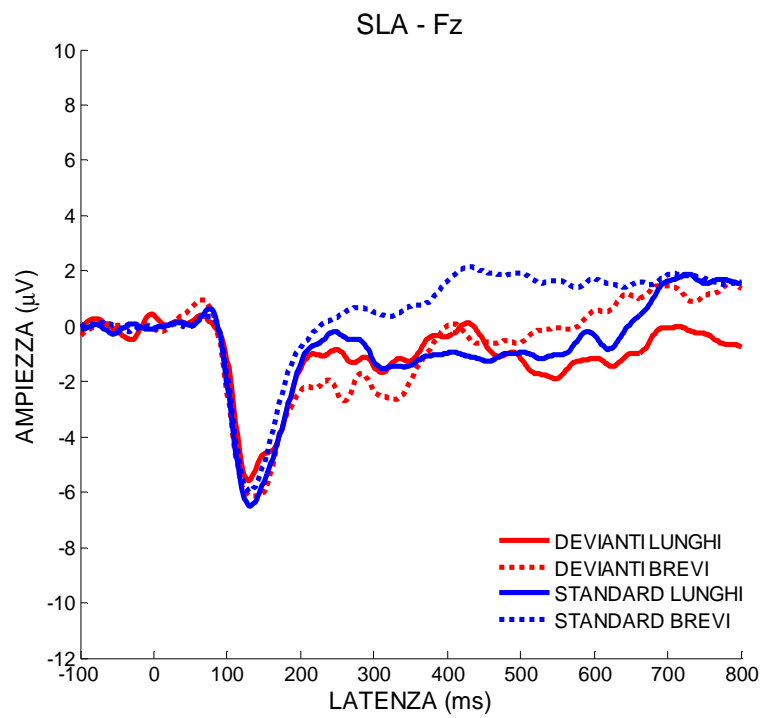


Figura 13. *Grandaverage* del gruppo di pazienti con SLA in Fz

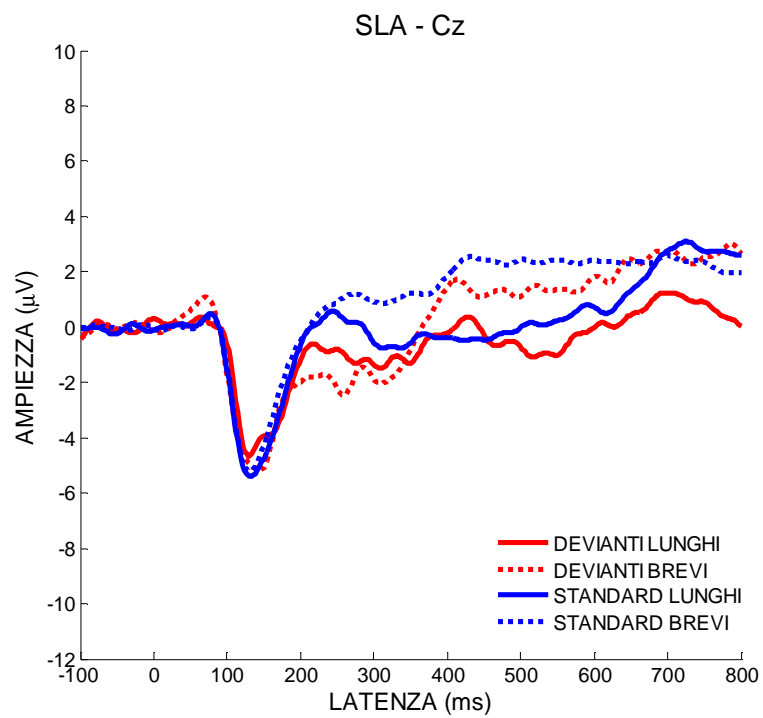


Figura 14. *Grandaverage* del gruppo di pazienti con SLA in Cz

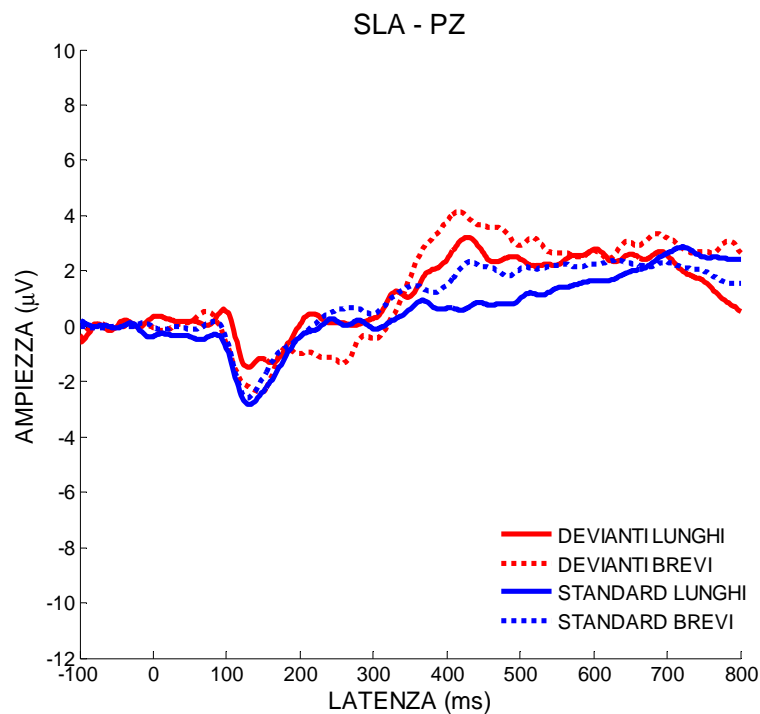


Figura 15. *Grandaverage* del gruppo di pazienti con SLA in Pz

5.4 Discussione

Obiettivo di questo studio era indagare le funzioni attentive dei pazienti con SLA utilizzando una versione modificata del paradigma della distrazione. Ai partecipanti sono stati presentati toni standard e devianti di diversa lunghezza, brevi e lunghi, con la consegna di rispondere solo ai toni devianti lunghi. Mentre i partecipanti svolgevano il compito, era acquisita l'attività EEG. Il paradigma della distrazione ha consentito di valutare i tre stadi previsti dal modello cognitivo/neurofisiologico della distrazione, ovvero la detezione del cambiamento, rappresentata dalla componente N200, la focalizzazione dell'attenzione, rappresentata dalla componente P300 e il ri-orientamento delle risorse attentive in seguito ad un evento distraente, rappresentato dalla componente RON (Berti e Schroger, 2001; 2003; Roeber et al., 2003; Jankowiak e

Berti, 2008).

I pazienti, inoltre, sono stati preliminarmente sottoposti ad una breve batteria di test neuropsicologici, che non richiedevano risposte verbali o motorie, finalizzata alla valutazione di quattro domini cognitivi: intelligenza non verbale, linguaggio, memoria e funzioni esecutive.

I risultati neuropsicologici hanno messo in luce che la prestazione dei pazienti con SLA era compromessa prevalentemente nei compiti che richiedono risorse cognitive esecutive (M-WCST e matrici progressive di Raven colorate) e mnesiche (compito di riconoscimento di figure e volti). Così, il mantenimento e la manipolazione di informazioni, il controllo attentivo, le capacità astrazione e *problem solving* e la flessibilità sembrano essere le funzioni cognitive più colpite in questo campione di pazienti con SLA, in linea con i dati riportati da precedenti studi (David and Gillham, 1986; Ludolph et al., 1992; Abrahams et al., 1996; Frank et al., 1997; Neary et al., 2000). Le difficoltà emerse nel compito di memoria di riconoscimento, inoltre, potrebbero essere interpretate come delle alterazioni sia nella codifica che nel recupero dell'informazione attribuibili o ad una disfunzione delle aree frontali o ad un puro deficit di memoria a lungo termine (Mantovan et al., 2003). In patologie come la SLA in cui i pazienti soffrono di gravi deficit motori, le prestazioni deficitarie ai test neuropsicologici potrebbero essere, almeno in parte, determinate dalla difficoltà nello scrivere e nel parlare. Tuttavia, in questo studio sono stati utilizzati dei test che non richiedevano risposte aperte, restituendo, quindi, delle prestazioni che verosimilmente riflettono il funzionamento cognitivo (e non motorio) del paziente. I dati neuropsicologici emersi da questo studio, quindi, sono in linea con quelli riportati dalla letteratura scientifica, corroborando l'ipotesi di un coinvolgimento fronto-temporale extramotorio nella SLA (Goldstein and Abrahams, 2013).

Rispetto alla valutazione elettrofisiologica sono emersi alcuni dati

significativi. L'analisi dell'ampiezza della N200 ha messo in luce che in entrambi i gruppi e per tutte le condizioni la N200 era più ampia nei siti fronto-centrali rispetto all'elettrodo posteriore e un'ampiezza maggiore per gli stimoli devianti rispetto agli standard in Pz (Folstein e Van Petten, 2008). Dall'analisi delle interazioni tra fattori, tuttavia, è emerso che nei partecipanti sani la N200 era più ampia per gli stimoli devianti rispetto agli standard mentre nei pazienti con SLA l'ampiezza era equiparabile per entrambi gli stimoli. Nei pazienti con SLA, quindi, l'ampiezza della N200 sembra non differire tra stimoli standard e devianti, indicando un processo di elaborazione simile dei due stimoli. L'analisi della latenza della N200 ha mostrato una latenza più lunga nei pazienti con SLA rispetto ai partecipanti sani suggerendo una riduzione del fuoco attentivo conseguente ad una disfunzione prefrontale (Gil et al., 1995; Paulus et al., 2002; Volpato et al., 2010). Inoltre, nel gruppo di pazienti rispetto al gruppo di controllo, la latenza della N200 era particolarmente prolungata per gli stimoli standard. Di converso, nel gruppo di controllo la latenza era più lunga per gli stimoli devianti rispetto agli stimoli standard. Questi dati suggeriscono che nei pazienti con SLA l'elaborazione degli stimoli non differiva tra standard e devianti. Inoltre, la N200 associata ai toni devianti brevi era più lunga rispetto alla N200 associata ai toni devianti lunghi per gli stimoli distrattori (devianti brevi) rispetto agli stimoli target (devianti lunghi) sia nei partecipanti sani che nei pazienti con SLA. Quest'ultimo dato indica che lo stimolo distrattore richiedeva un tempo maggiore di elaborazione (Patel e Azzam, 2005). In sintesi, quindi, i parametri ampiezza e latenza della N200 nei pazienti con SLA indicano un'elaborazione analoga per i toni devianti e standard, suggerendo una possibile alterazione del meccanismo endogeno di rilevazione del cambiamento. La N200, infatti, riflette il meccanismo di detezione del cambiamento, ovvero l'arrivo di uno stimolo raro/deviante. Di conseguenza, la N200 dovrebbe essere più lenta e più ampia per gli stimoli devianti che richiedono un'elaborazione maggiore sia in termini di

quantità di risorse dedicate che di tempo di elaborazione rispetto agli stimoli standard.

Rispetto alla componente P300 le analisi statistiche hanno messo in luce una riduzione dell'ampiezza nei pazienti con SLA rispetto ai controlli sani, in accordo con i risultati riportati dai precedenti autori (Hanagasi et al., 2002; Raggi et al., 2008). Inoltre, come ampiamente riportato dalla letteratura, la P300 era più ampia nell'area centro-parietale rispetto a quella frontale e per gli stimoli devianti rispetto agli stimoli standard (Sutton et al., 1965). Un dato interessante relativo al tipo di paradigma utilizzato in questo studio è che l'ampiezza della P300 era maggiore per gli stimoli brevi rispetto agli stimoli lunghi in entrambi i gruppi. In particolare, in Pz la P300 associata ai toni devianti brevi (stimolo distrattore) era più ampia della P300 associata ai toni devianti lunghi (stimolo target). La P300 elicitata dallo stimolo deviante inatteso (distrattore), quindi, era significativamente più ampia rispetto a quella elicitata dallo stimolo deviante atteso (target). La P300 elicitata da questo tipo di distrattore è detta *novelty* perché è associata ad uno stimolo deviante nuovo rispetto al deviante target (Courchesne et al., 1975). Tuttavia, nei pazienti con SLA l'ampiezza della P300 per gli stimoli brevi è risultata significativamente ridotta rispetto al gruppo di controllo. È stato riportato che lesioni della corteccia prefrontale possono determinare una riduzione dell'ampiezza di questa componente associata a stimoli nuovi (Knight, 1984). Inoltre, la riduzione dell'ampiezza della P300 Novelty correla con una riduzione dello *shift* attentivo verso stimoli nuovi (Daffner et al., 2000). Potremmo ipotizzare, quindi, che nei pazienti con SLA rispetto ai partecipanti sani l'effetto distraente dello stimolo distrattore sia significativamente ridotto. La latenza della P300 è risultata più lunga nei pazienti con SLA rispetto ai controlli sani, in particolare nelle aree centro-parietali (Gil et al., 1995; Hanagasi et al., 2002; Paulus et al., 2002; Munte et al., 1999) indicando un rallentamento nell'elaborazione dello stimolo. La latenza della P300, inoltre,

era prolungata per gli stimoli devianti rispetto ai frequenti. Infine, la P300 era più lenta per gli stimoli brevi rispetto agli stimoli lunghi in entrambi i gruppi. Questi ultimi risultati suggeriscono che lo stimolo distrattore necessita di un maggior tempo di elaborazione rispetto allo stimolo target. La latenza della P300, infatti, è proporzionale al tempo di valutazione dello stimolo ed è sensibile alla quantità di risorse cognitive richieste dal compito (Polich et al., 2007). Anche i dati relativi alla P300, quindi, sembrano indicare compromissione dei meccanismi di rilevazione di stimoli nuovi, associati alle aree prefrontali.

Per quanto riguarda la componente RON l'ampiezza era maggiore nelle aree frontali rispetto a quelle centro-parietali (Schröger et al., 2000; Schröger e Wolff, 1998). I pazienti con SLA hanno mostrato un'ampiezza ridotta in tutte le condizioni di stimolazione rispetto ai controlli sani suggerendo un'alterazione generalizzata nel meccanismo di ri-orientamento delle risorse attentive verso l'informazione rilevante. La RON, inoltre, era più ampia per gli stimoli devianti rispetto ai frequenti e per i toni lunghi rispetto ai toni brevi, in entrambi i gruppi. Questa componente dovrebbe riflettere il processo di ri-allocazione delle risorse attentive verso le caratteristiche rilevanti del compito (Schröger e Wolff, 1998; Schröger et al., 2000). Possiamo ipotizzare che in questo paradigma sia gli stimoli standard lunghi sia gli stimoli devianti brevi abbiano determinato un effetto distrattore avendo entrambi una caratteristica rilevante per il compito (la lunghezza e la "devianza") e che l'ampiezza maggiore associata agli stimoli lunghi e agli stimoli devianti possa riflettere l'effetto distrattore della lunghezza degli stimoli standard e della "devianza" degli stimoli distrattori. La RON elicitata dagli stimoli lunghi, tuttavia, era più ampia nel gruppo di controllo rispetto al gruppo di pazienti. Quest'ultimo dato potrebbe indicare una diminuzione del ri-orientamento delle risorse attentive in seguito ad un ridotto effetto distraente della lunghezza degli stimoli. Per quanto riguarda la latenza, la RON è risultata prolungata per gli stimoli standard lunghi rispetto a quelli brevi supportando

l'ipotesi di un possibile effetto distraente della lunghezza dello stimolo. La latenza, inoltre, era più lunga per gli stimoli devianti brevi rispetto agli standard brevi. L'effetto distraente dello stimolo distrattore, infatti, si traduce con un aumento del tempo di elaborazione dello stimolo.

In sintesi, i risultati elettrofisiologici hanno messo in luce nei pazienti con SLA un'alterazione di tutti e tre gli stati del modello della distrazione: detezione del cambiamento, focalizzazione e ri-orientamento dell'attenzione. In particolare i dati ERP che emergono da questo studio suggeriscono che nella SLA vi sia un'alterazione del meccanismo endogeno di rilevazione del cambiamento con una conseguente riduzione dell'allocazione ed del ri-orientamento delle risorse attentive.

6 ANALISI SINGLE TRIAL DELLA P300

6.1 Razionale

L'approccio psicofisiologico basato sui potenziali evento-correlati (ERPs) si è dimostrato efficace nella valutazione del funzionamento cognitivo dei pazienti affetti da SLA (Raggi et al., 2010). Com'è stato descritto in precedenza, gli ERPs sono fluttuazioni del potenziale elettrico generato al cervello in associazione a specifici eventi endogeni o esogeni, fisici o mentali. In altre parole, gli ERPs rappresentano il substrato neurofisiologico delle dinamiche psicologiche in corso (Pritchard, 1981). Gli ERPs possono essere registrati in modo non invasivo sullo scalpo ed estratti dall'attività elettroencefalografica (EEG) attraverso specifici processi di analisi (Donchin et al., 1978; Fabiani et al., 2000; Luck, 2005).

Sebbene siano state sviluppate numerose tecniche per estrarre gli ERPs dall'attività EEG, il problema del rapporto segnale/rumore rimane critico. Infatti, le oscillazioni dell'EEG sono molto più ampie rispetto alle componenti ERP e, spesso, le oscillazioni e gli ERPs appartengono alle stesse bande di frequenza. Nell'estrarre gli ERPs, quindi, dovrebbero essere utilizzate delle procedure in grado di ridurre il contributo di fondo dell'EEG, considerato rumore.

Gli ERPs generalmente sono registrati durante l'esecuzione di compiti sperimentali adatti, in cui al soggetto viene presentata una sequenza di stimoli. Ogni stimolo provoca un ERP che può essere estratto dall'attività EEG di fondo. Sicuramente, tra gli ERPs, la componente più studiata è la P300, un'onda positiva con una latenza di circa 300 ms che si manifesta massimamente nelle aree centro-parietali (Donchin et al., 1978; Hillyard e Picton, 1978; Polich, 2007). La P300 riflette processi cognitivi che coinvolgono l'attenzione e la memoria di lavoro (Sutton et al., 1965; Luck, 2005; Polich, 2007). Com'è stato precedentemente descritto, la P300 può essere elicitata tramite un paradigma

oddball in cui uno stimolo infrequente deviante è presentato tra stimoli frequenti standard (Cohen and Polich, 1997). Nella versione attiva del paradigma *oddball* al partecipante è richiesto di rispondere solo allo stimolo deviante. Solitamente, la P300 è elicitata dallo stimolo target. La procedura che si utilizza normalmente per estrarre la P300 è detta *averaging* e consiste nel calcolare la media di un certo numero di epoche (almeno 20) associate allo stimolo target (Dawson, 1954; Ford et al., 1994; Cohen and Polich, 1997). La tecnica dell'*averaging* fornisce una stima del potenziale evocato medio partendo dal presupposto che il segnale ERP possa essere considerato temporalmente correlate alla presentazione dello stimolo, mentre l'attività EEG di fondo ed il rumore, in generale, dovrebbero presentarsi in modo casuale.

Tuttavia, l'approccio dell'*averaging* si basa sull'ipotesi (semplicistica) che il processo cognitivo che genera la P300 rimanga invariato durante la presentazione degli stimoli. Tuttavia, gli ERPs risultano lungi dall'essere stazionari e quindi perfettamente correlati allo stimolo che li provoca. Costano invece di componenti multiple le cui ampiezza e latenza possono variare indipendentemente l'una dall'altra da *trial* a *trial*, a causa sia delle dinamiche di elaborazione, sia del fenomeno di abitudine. In questo senso, se varia l'ampiezza, la stima dell'ERP risulterà più attenuata della media della distribuzione delle singole *sweep*; se invece varia la latenza (ovvero se si verifica un rilevante *jitter* in latenza), la stima finale dell'ERP potrà risultare fortemente distorta oltre che di ampiezza ridotta. Inoltre, con questo approccio la variabilità intra-soggetto dell'ERP non può in alcun modo essere valutata. La tecnica dell'*averaging*, quindi, oscura completamente le informazioni relative alla dinamica degli eventi, come le variazioni dell'ampiezza, della latenza, della forma dell'onda o della distribuzione dell'ERP sullo scalpo, che riflettono i cambiamenti di concentrazione, vigilanza o strategia che possono verificarsi nel corso dell'esperimento (Kutas et al., 1977; Ford et al., 1994; Jung et al., 2001).

In questo studio abbiamo utilizzato un approccio di valutazione *single trial* (singole epoche) della P300 registrata in un gruppo di pazienti affetti da SLA allo stadio iniziale di malattia con un paradigma *oddball* attivo. Diversi studi ERPs, infatti, hanno dimostrato la presenza di modificazioni dei parametri elettrofisiologici nella SLA che potrebbero riflettere principalmente un'alterazione dei processi di controllo e supervisione dell'attenzione. L'analisi delle singole epoche è stata condotta su dati in parte precedentemente pubblicati da Volpato et al. (2010) in cui l'analisi dei parametri della P300 ottenuta dall'*averaging* non aveva rivelato risultati significativamente differenti tra pazienti con SLA e partecipanti sani. Una possibile spiegazione è che l'*averaging* della P300 abbia determinato un appiattimento dell'ampiezza e una distorsione della latenza dell'onda rendendo non rilevabili le differenze tra la P300 dei pazienti e quella dei controlli sani. Questa ipotesi esplicativa è basata sull'evidenza che nelle patologie con coinvolgimento cognitivo le risposte ERP sono caratterizzate da un'elevata variabilità in latenza (Wagner et al., 1997; Duchek et al., 2009). Questa variabilità è causa di significative distorsioni dei parametri di latenza e ampiezza dell'onda durante la procedura di *averaging*.

L'ipotesi dello studio è che nei pazienti con SLA allo stadio iniziale di malattia la latenza della P300 sia ritardata rispetto alla popolazione sana (Gil et al., 1995; Mannarelli et al., 2014) e che questo ritardo sia rilevabile attraverso l'analisi *single trial* dell'onda. A questo scopo è stata utilizzata una tecnica Bayesiana per stimare la P300 correlata ad ogni singolo stimolo. Gli obiettivi di questo studio sono 1) esplorare la presenza di possibili deficit attentivi tramite l'analisi della P300 in pazienti con SLA allo stadio iniziale di malattia, e 2) verificare se l'analisi *single trial* sia un approccio più efficace e appropriato dell'*averaging* per confrontare la P300 del gruppo di pazienti e del gruppo di controllo.

6.2 Materiali e metodi

6.2.1 Partecipanti

Sono stati analizzati i tracciati di 15 pazienti affetti da SLA probabile o definita secondo i criteri di El Escorial (Ross et al., 1998). Tutti i pazienti mostravano segni clinici e evidenze elettrofisiologiche di coinvolgimento del primo e del secondo motoneurone. Il grado di disabilità funzionale è stato valutato tramite la ALS Functional Rating Scale-Revised (ALS-FRS-R) (Cedarbaum et al., 1999). I pazienti presentavano un grado di disabilità da lieve a medio (ALS-FRS tra 25 e 45) e quattro pazienti avevano un esordio bulbare. I criteri di inclusione per la partecipazione allo studio erano: [1] assenza di demenza secondo i criteri del DSM-V (2014) e punteggio > 26 al *Mini mental State Examination* (Magni e Binetti, 1996); [2] assenza di comorbidità psichiatriche o neurologiche; [3] sottoscrizione del consenso informato allo studio. Inoltre, l'assenza di depressione maggiore è stata valutata tramite il Beck Depression Inventory (Beck et al., 1961). I dati dei pazienti sono stati confrontati con quelli di un gruppo di 15 partecipanti sani omogenei per età e scolarità reclutati tra i familiari dei pazienti e il personale dell'IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo. Le procedure sperimentali sono state preliminarmente valutate ed approvate dal Comitato Etico dell'IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo. I dati demografici sono presentati nella Tabella 1.

6.2.2 Paradigma ERPs

I partecipanti sono stati sottoposti ad un paradigma *oddball* uditivo attivo in cui in cui toni devianti rari sono stati alternati ad toni frequenti standard in modo randomizzato (Sutton et al., 1965; Hansen e Hillyard, 1980). Gli stimoli sono stati erogati tramite il software STIM - Neuroscan (Neuroscan Inc., VA. USA) ed i toni sono stati presentati con delle cuffie auricolari. Gli stimoli devianti

(target) erano toni rari con una frequenza di 2000 Hz mentre and gli stimoli standard frequenti (non-target) erano toni con una frequenza di 1000 Hz. Entrambi i toni avevano un'intensità di 70 dB, una durata di 400 ms e un intervallo interstimolo di 2000 ± 500 ms. Sono stati proposti quattro blocchi di 60 stimoli ciascuno per un totale di 240 stimoli e 60 stimoli target. Ai partecipanti era richiesto di contare il numero di toni devianti e comunicarlo all'esaminatore alla fine dell'esperimento (Hillyard e Picton, 1978). Prima di iniziare la registrazione veniva effettuata una breve sessione di prova per consentire ai partecipanti di familiarizzare con il compito. Durante la registrazione ai partecipanti era richiesto di rilassarsi e di minimizzare i movimenti oculari.

6.2.3 Acquisizione dell'EEG

Durante l'esecuzione del compito è stato registrato l'EEG negli elettrodi mediani secondo il Sistema Internazionale 10-20: Fz, Cz, Pz e Oz (Böcker et al., 1994). L'acquisizione del segnale EEG è stata effettuata con l'amplificatore Neuroscan (Sterling, USA). Gli elettrodi di riferimento sono stati posizionati sui lobi auricolari mentre l'elettrodo di terra è stato posizionato in Fpz. L'impedenza di ciascun elettrodo è stata abbassata sotto i 5 k Ω . I movimenti oculari verticali e orizzontali sono stati registrati mediante due elettrodi posizionati rispettivamente ad un centimetro sotto l'asse mediano e al canto esterno dell'occhio di sinistra (elettroculogramma - EOG). Le epoche con artefatti oculari sono state rimosse tramite un algoritmo composito che considerava una soglia di ampiezza e un indice di correlazione EEG and EOG (Correlazione di Pearson). I *trials* in cui l'ampiezza dell'EOG superava i ± 100 μ V e la correlazione era significativa ($R \geq 0.75$ e $p \leq 0.05$. or) erano automaticamente rimossi. Il segnale è stato registrato in continuo applicando un filtro passa banda da 0.15Hz a 30 Hz e con una frequenza di campionamento di 200 Hz.

6.2.4 Analisi degli ERPs

Il tracciato è stato segmentato in epoche della durata di 1500ms che includevano 500 ms di pre-stimolo e 1000 ms post-stimolo. Sono state estratte epoche distinte per ciascun stimolo: *standard* e deviante. Le epoche sono state corrette per la linea di base rispetto ai 100 ms precedenti lo stimolo. Le componenti ERP sono state identificate sia con il metodo tradizionale dell'*averaging* sia con l'approccio Bayesiano *single trials* (D'Avanzo et al., 2011).

In particolare, in questo studio ci siamo focalizzati sulla componente tardiva P300 definita come il picco positivo più ampio compreso tra 275 e 700 ms (Azizian et al., 2006; Nijboer et al., 2008; Furdea et al., 2009). La latenza è stata misurata rispetto all'*onset* dello stimolo, mentre l'ampiezza è stata misurata rispetto alla linea di base (Polich, 2007). La componente P300 è stata valutata negli elettrodi Fz e Pz.

- **Stima single-trial della P300**

Recentemente, sono stati proposti diversi approcci *single trial* per estrarre i parametri degli ERPs, come l'ampiezza e la latenza (Jaskowski e Verleger, 1999; 2000; Karjalainen et al., 1999; Jung et al., 2001; Li et al., 2009; D'Avanzo et al., 2011).

In questo studio è stato scelto l'approccio di stima Bayesiana originalmente proposto da Sparacino et al. (2000; 2002) e in seguito sviluppato da D'Avanzo et al. (2011), chiamato *Bayesian Two Steps* (B2S), dal momento che è stato provato essere particolarmente adatto all'estrazione *single trial* della P300. L'algoritmo *Bayesian Two Steps* (B2S) è spiegato nell'articolo di D'Avanzo et al. (2011). Il primo *step* del metodo B2S consiste nel ripulire il segnale da eventuali componenti residue di rumore tramite un filtraggio bassa-banda (0-8 Hz) (Figura 1). Una volta filtrate le onde è stato identificato il picco della P300 come il picco positivo più ampio compreso tra 250 e 700 ms (Azizian et al., 2006;

Nijboer et al., 2008; Furdea et al., 2009). La regolarità delle stime fornite dall'algorithm B2S è stata essere ulteriormente migliorata attraverso il ricorso ad una fase di *post-filtering* tramite un filtro passa-basso progettato mediante finestra di Kaiser (Figura 2). Infine, è stata calcolata la media intra-soggetto delle latenze e delle ampiezze della P300 di ciascuna epoca. La valutazione del metodo B2S utilizzando dati simulati (D'Avanzo et al., 2011) ha dimostrato la sua efficacia specialmente nello stimare la latenza della P300 con un coefficiente di correlazione tra la latenza stimata e quella effettiva di 0.74 quando il rapporto segnale/rumore era alto e di 0.47 quando il rapporto segnale rumore era basso.

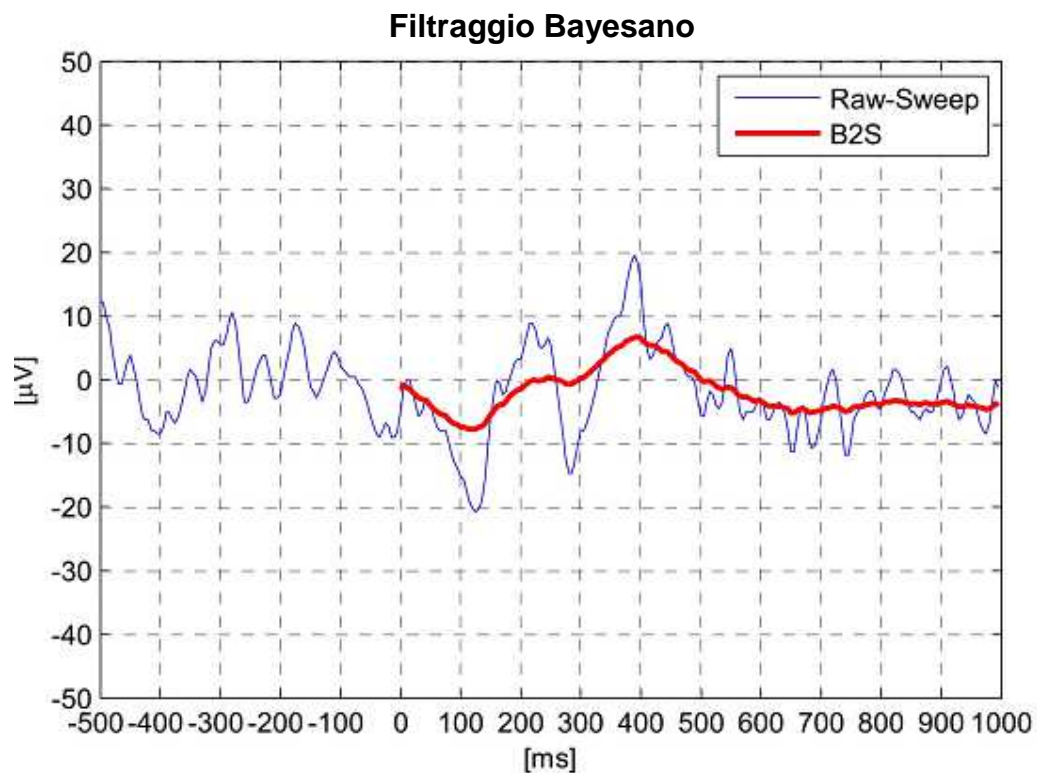


Figura 1. Esempio di stima single trial ottenuta grazie all'algorithm B2S. In blu è rappresentato il tracciato EEG grezzo e in rosso l'ERP stimato.

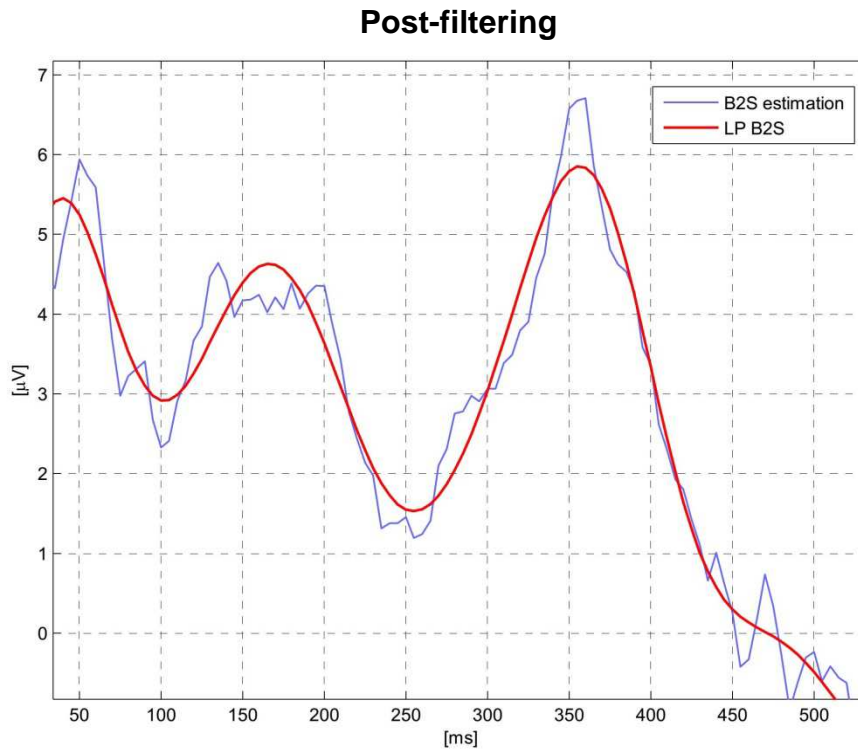


Figura 2. Esempio di *post-filtering* ottenuto tramite un filtro passa-basso progettato mediante finestra di Kaiser.

- **Identificazione del picco**

L'ampiezza e la latenza della P300 sono state estratte sia dalla media delle epoche di ciascun partecipante sia dalle singole epoche. Per l'identificazione del picco è stato utilizzato il metodo *peak-picking* (Smulders et al., 1994) che si basa sull'osservazione che, dopo un primo *step* di regolarizzazione del segnale, la componente P300 sia identificabile con immediatezza in un numero significativo di trial come picco di ampiezza evidentemente superiore entro un fissato intervallo di interesse. La P300 è stata identificata con la massima deflessione positiva all'interno di una finestra temporale compresa tra 250 e 700 ms. La latenza è stata dunque come l'intervallo temporale che intercorre tra l'istante zero (presentazione dello stimolo) e la comparsa del punto di massimo del picco (Figura 3).

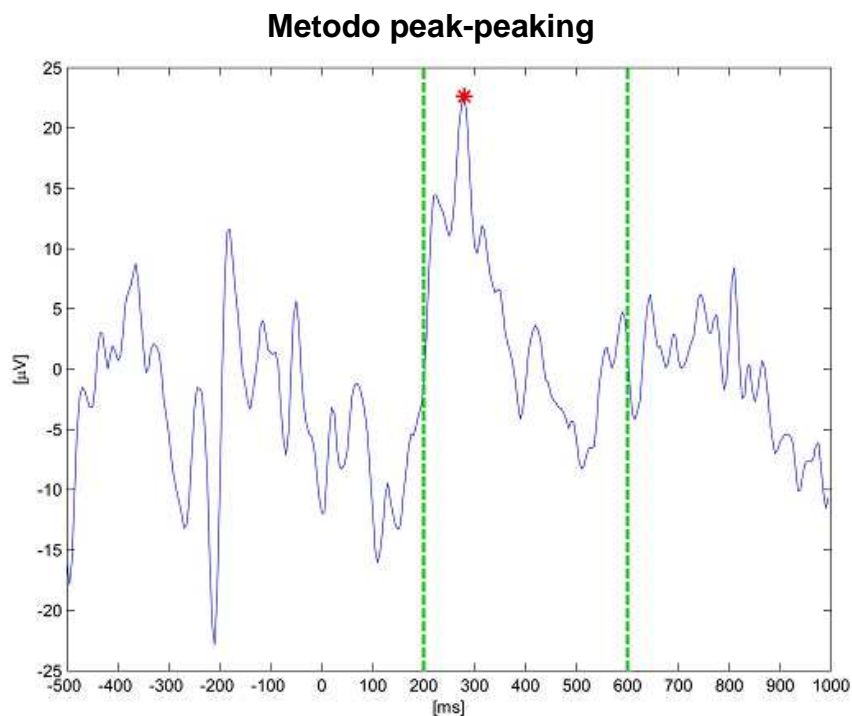


Figura 3. Il picco della P300 individuato dall'asterisco rosso coincide con il massimo valore assunto dal segnale all'interno dell'intervallo temporale compreso tra 250 e 700.

6.2.5 Analisi statistiche

Le analisi statistiche sono state elaborate con i *software* MATLAB (The MathWorks. Inc. Natick. MA) e SPSS (IBM SPSS. Chicago. IL). Lo scopo delle analisi era la valutazione di una possibile relazione significativa tra gli ERPs (P300) e il profilo clinico di ciascun paziente e confrontare i parametri ERPs di pazienti e partecipanti sani.

Innanzitutto, è stato applicato il test di Kolmogorov-Smirnov per verificare se i dati erano distribuiti normalmente. Sia la distribuzione delle latenze e delle ampiezze misurate sull'*average* sia la distribuzione di ampiezze e latenze misurate sulle singole epoche sono risultate non normali (Figure 4 e 5). Quindi, i dati sono stati analizzati utilizzando dei test statistici non parametrici. I dati demografici, clinici e neurofisiologici dei due gruppi sono stati confrontati con il

test U di Mann-Whitney. La relazione tra caratteristiche cliniche e neurofisiologiche è stata indagata con il Coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman. Inoltre, è stata condotta una regressione lineare per valutare la relazione tra ampiezze e latenze della P300.

Rispetto ai parametri ampiezza e latenza della P300 sono stati considerati i valori ottenuti dall'*average* delle epoche, i valori *single-trial* e i valori medi *single trial* (ottenuti calcolando la media dei valori *single trial* di ciascun partecipante).

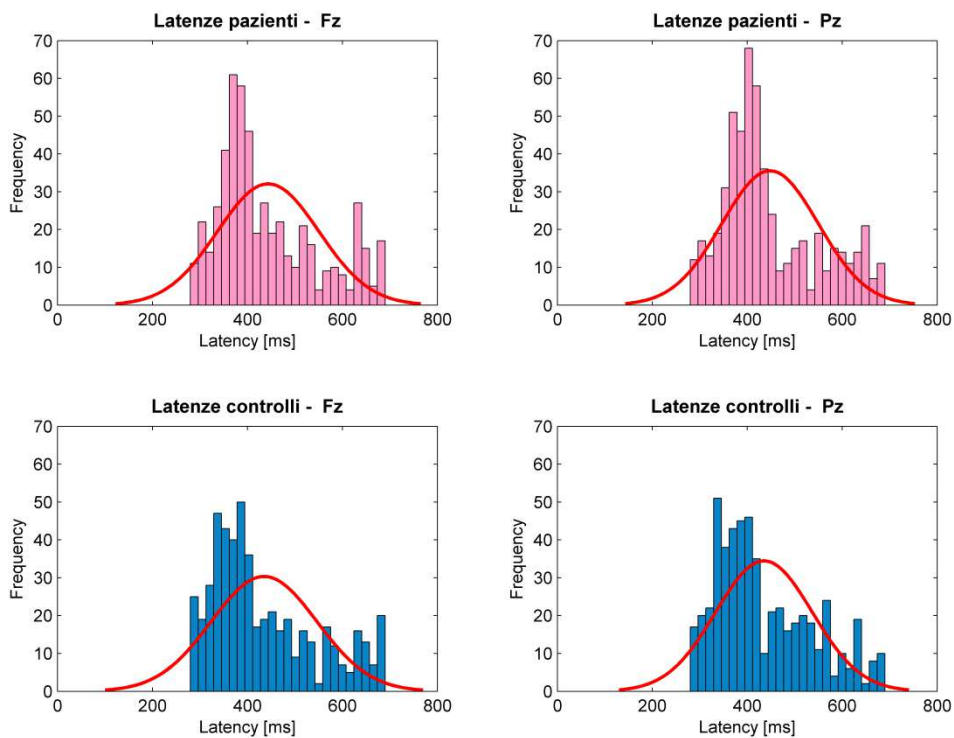


Figura 4. Distribuzione delle latenze della P300 nei pazienti con SLA e nei controlli sani negli elettrodi Pz, Cz, Fz

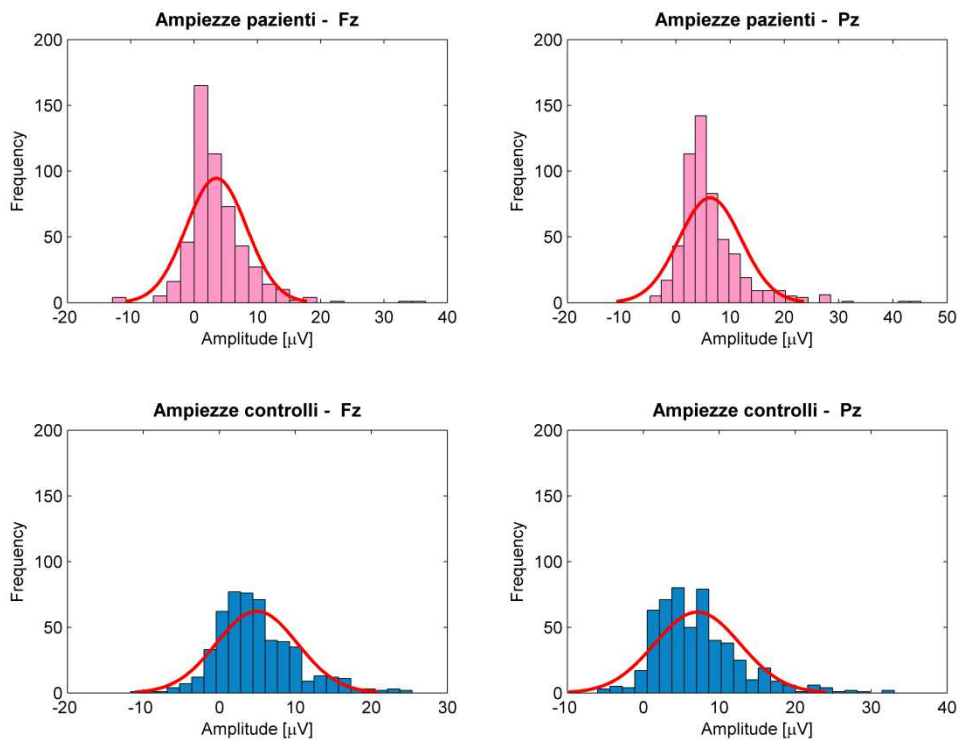


Figura 5. Distribuzione delle ampiezze della P300 dei pazienti con SLA e dei controlli sani negli elettrodi Pz, Cz, Fz.

6.3 Risultati

6.3.1 Dati demografici e clinici

Non sono state trovate differenze statisticamente significative tra pazienti con SLA e partecipanti sani rispetto a età e scolarità. Inoltre, sia il Mini Mental State Examination sia il Beck Depression Inventory hanno mostrato punteggi nella norma e statisticamente comparabili nei due gruppi (test di Mann-Whitney) (Tabella 1).

Parametri	SLA	CTRL	p*
Genere	11/7	6/6	-
Età (anni)	56.1 (11.0)	51.9 (19.9)	0.419
Scolarità (anni)	10.0 (3.1)	12.7 (5.5)	0.186
Durata di malattia (mesi)	36.6 (35.1)		
ALS-FRS-R	35.3 (7.6)		
MMSE	28.8 (1.3)	29.1 (0.7)	0.680
BDI	10.6 (1.9)	10.4 (1.4)	0.862

Tabella 1. Valori medi (deviazione standard) dei dati demografici e clinici dei pazienti con SLA e dei partecipanti sani (CTRL). * Significatività statistica ($p < .05$).

6.2.2 Risultati elettrofisiologici

I *grandaverage* degli ERPs del gruppo di pazienti e del gruppo di controllo sono rappresentati nelle Figure 6 e 7.

Tutti i partecipanti hanno completato correttamente il compito *oddball*. Il test U di Mann-Whitney non ha mostrato differenze significative tra pazienti con SLA e partecipanti sani sia rispetto alle latenze ottenute dall'*average* delle epoche sia rispetto alle latenze ottenute dalla media dei valori *single trial* negli elettrodi Fz e Pz. Le latenze ottenute dai valori *single trial* dei pazienti sono risultate significativamente diverse rispetto a quelle dei partecipanti sani sia in Fz ($p = .049$) sia in Pz ($p = .009$). In entrambi i casi i pazienti con SLA mostravano una mediana significativamente maggiore nella distribuzione delle latenze.

In modo simile, il test di U di Mann-Whitney non ha dimostrato alcuna differenza significativa tra il gruppo di pazienti ed il gruppo di controllo sia rispetto alle ampiezze ottenute dall'*average* sia rispetto alle ampiezze ottenute dalle medie dei valori *single trial*. É stata evidenziata una differenza statisticamente significativa tra i gruppi per le ampiezze ottenute dai valori *single trial* sia in Fz ($p = .000$) sia in Pz ($p = .002$). La mediana della distribuzione delle

ampiezze nei pazienti con SLA era più bassa rispetto alla mediana della distribuzione delle ampiezze nei partecipanti sani.

Il test di Wilcoxon è stato utilizzato per verificare eventuali differenze tra latenze e ampiezze negli elettrodi Pz e Fz. La distribuzione delle ampiezze *single trial* in Fz è risultata significativamente diversa rispetto a Pz sia nei pazienti ($p = .000$) sia nei partecipanti sani ($p = .000$). Le ampiezze ottenute dalla media dei *single trial* e le ampiezze ottenute dall'*average* sono risultate differenti in Pz e Fz solo nei pazienti ($p = .003$ and $p = .018$). La mediana della distribuzione delle ampiezze era più bassa in Fz rispetto a Pz.

Confrontando gli elettrodi Pz e Fz non sono state riscontrate differenze significative nella distribuzione delle latenze sia rispetto ai valori ottenuti dalla media delle singole epoche, sia rispetto ai valori ottenuti dall'*average*, sia considerando i valori delle latenze *single-trial* (Figure 8-13).

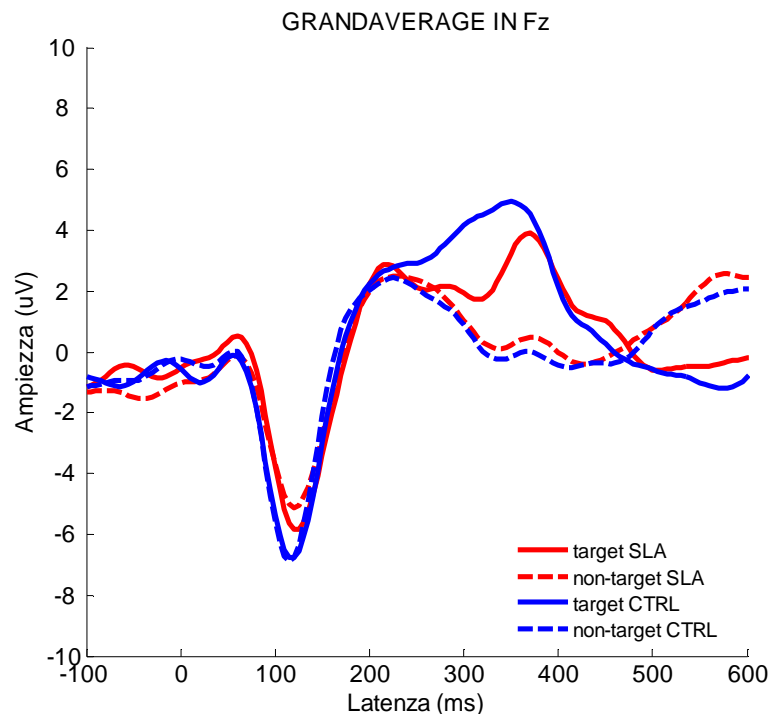


Figura 7. Il grafico rappresenta il *grandaverage* degli ERPs dei pazienti con SLA e dei controlli (CTRL)

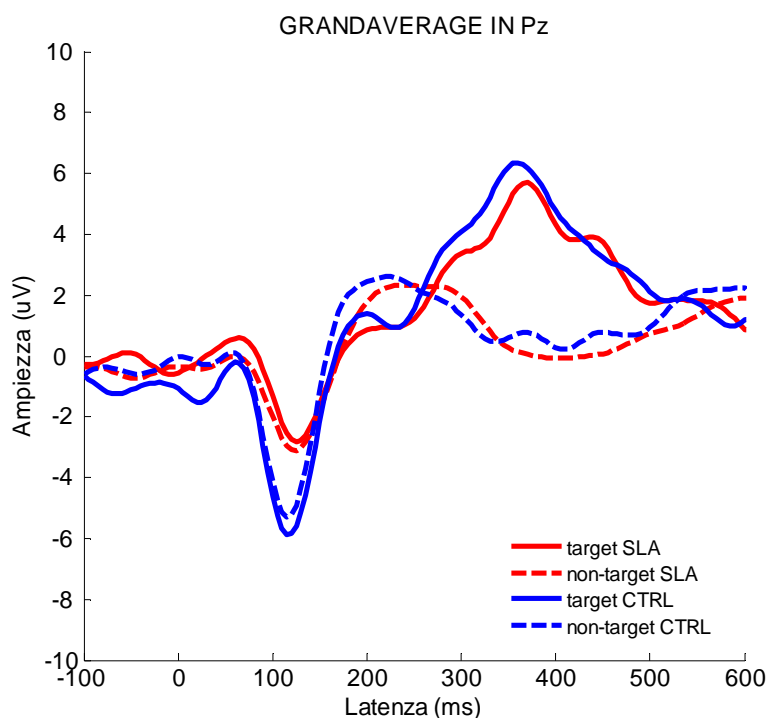


Figura 7. Il grafico rappresenta il *grandaverage* in Pz degli ERPs dei pazienti con SLA e dei controlli (CTRL),

6.3.3 Analisi di correlazione

Non sono emerse correlazioni significative tra età e ampiezza della P300 sia nel gruppo di pazienti sia nel gruppo di controllo. É emersa una correlazione significativa negativa tra l'età e la latenza della P300 è emersa nei partecipanti sani rispetto alle latenze *single trial* registrate in Pz ($R = 0.603$. $p = .017$). La P300 era più ritardata all'aumentare dell'età.

É stata trovata una correlazione significativa negativa tra le ampiezze medie *single trial* e le latenze medie *single trial* sia nei pazienti ($R = -0.757$. $p = .002$) sia nei controlli sani ($R = -0.575$. $p = .027$), indicando una riduzione dell'ampiezza della P300 all'aumentare della latenza. La stessa correlazione significativa è stata riscontrata considerando i valori *single trial* (pazienti: $R = -0.205$. $p = .000$; controlli: $R = -0.259$. $p = .000$) (Figure 14 e 15).

Latenze single trial

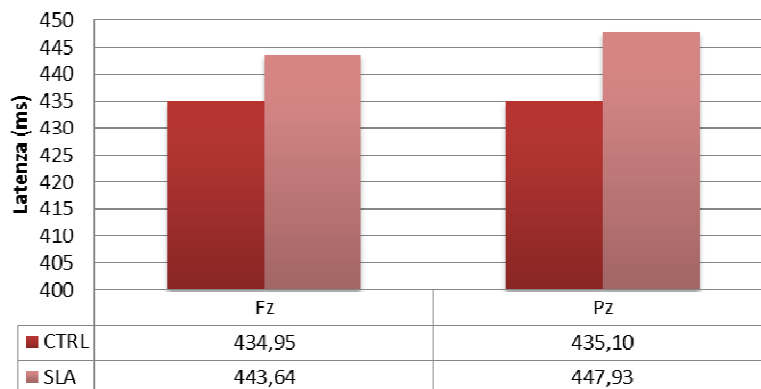


Figura 8. Valore medio delle latenze della P300 di pazienti e controlli ottenuto dalle singole epoche

Latenze media single trial

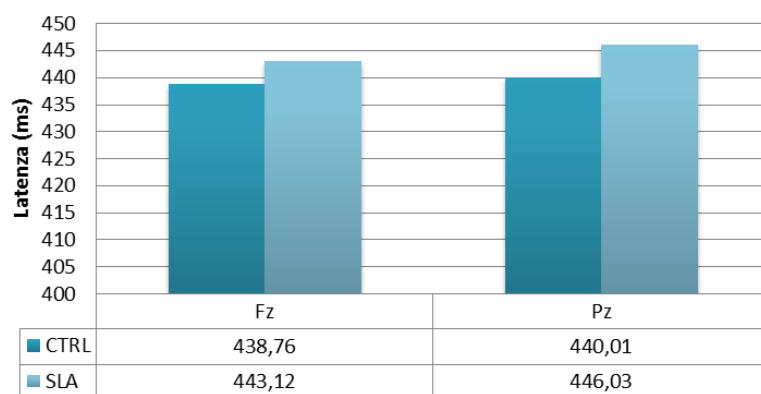


Figura 9. Valore medio delle latenze della P300 di pazienti e controlli ottenuto dalla media delle singole epoche di ciascun partecipante

Latenze average

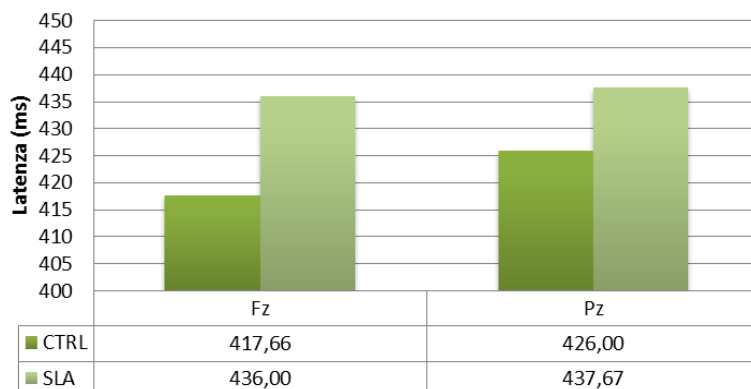


Figura 10. Valore medio delle latenze della P300 di pazienti e controlli ottenuto dall'average di ciascun partecipante

Ampiezza single trial

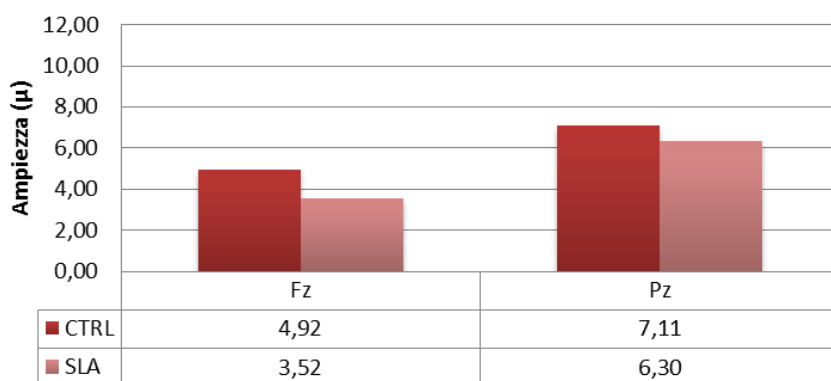


Figura 11. Valore medio delle ampiezze della P300 di pazienti e controlli ottenuto dalle singole epoche

Ampiezza media single trial

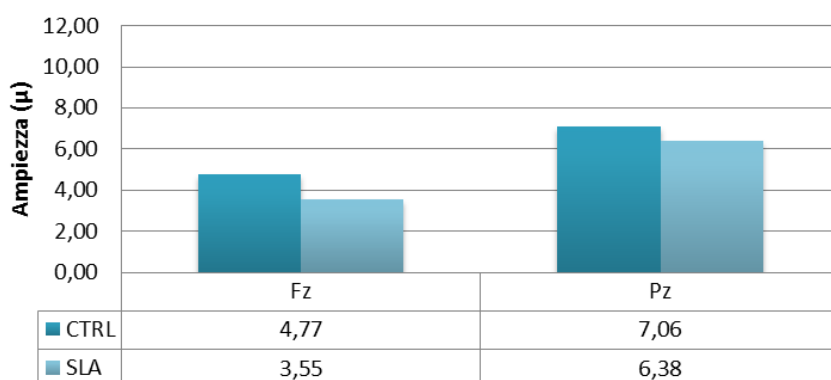


Figura 12. Valore medio delle ampiezze della P300 di pazienti e controlli ottenuto dalla media delle singole epoche di ciascun partecipante

Ampiezza average



Figura 13. Valore medio delle ampiezze della P300 di pazienti e controlli ottenuto dall'average di ciascun partecipante

Non sono state trovate correlazioni significative tra durata del compito e

latenza della P300. Il compito, infatti, non durava più di 15 minuti, un tempo non abbastanza lungo per produrre un numero di stimoli target sufficiente ad indurre abitudine.

Infine, non sono state trovate correlazioni significative tra durata di malattia e ampiezza e latenza della P300. Allo stesso modo non è risultata significativa la correlazione tra punteggio alla ALS-FRS-R e parametri della P300.

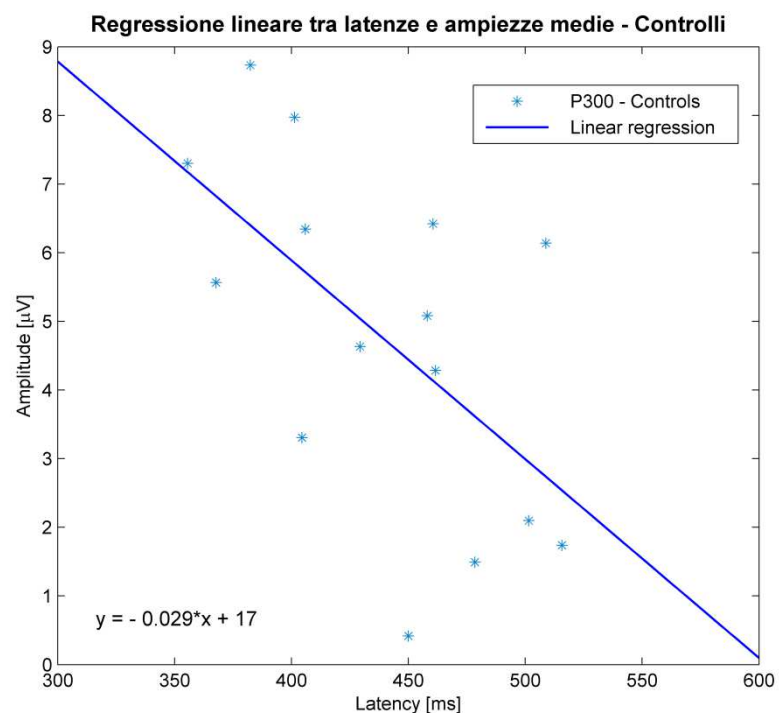


Figura 14. Il grafico rappresenta la correlazione tra ampiezza e latenze della P300 nel gruppo di controllo

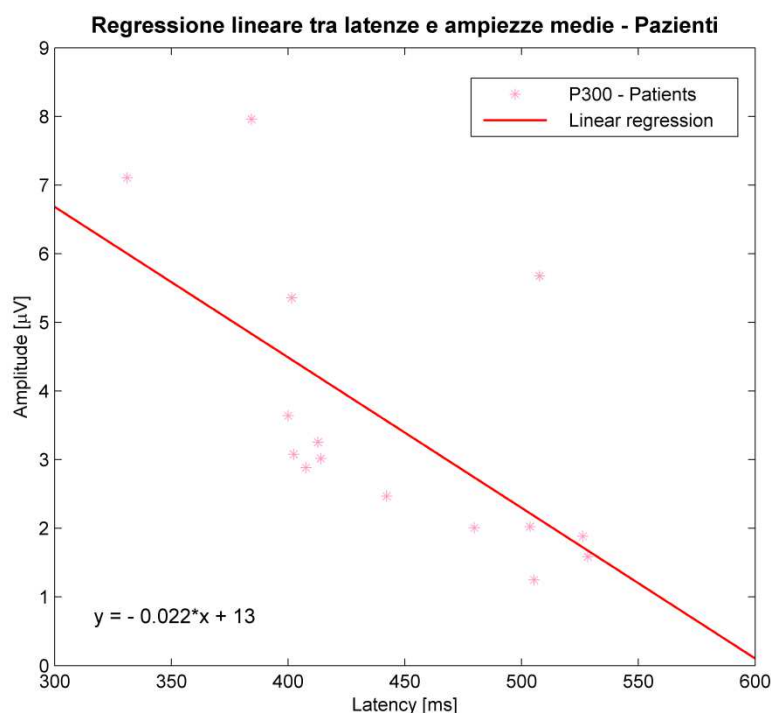


Figura 15. Il grafico rappresenta la correlazione tra ampiezza e latenze della P300 nel gruppo di pazienti con SLA.

6.4 Discussione

In questo studio è stata applicata una tecnica Bayesana per l'analisi *single trial* della P300 elicitata durante un paradigma *oddball* uditivo. Il nostro obiettivo era verificare se questo approccio *single trial* fosse più adatto e sensibile del classico *averaging* per (a) rendere l'ERP più rilevabile rispetto al rumore dell'EEG di fondo, (b) ottenere una caratterizzazione dettagliata e affidabile delle componenti P300 rispetto alla latenza e all'ampiezza (c) discriminare i pazienti con SLA dai partecipanti sani.

L'analisi statistica condotta su latenza e ampiezza della P300 ottenuta dall'*average* delle epoche e dalla media dei valori *single trial* non hanno rilevato nessuna differenza tra pazienti con SLA e controlli così come precedentemente riportato da Raggi et al. (2008) e Volpato et al. (2010). Al contrario, l'analisi

singletrial delle latenze e delle ampiezze della P300 hanno portato risultati significativi. In particolare, è stata trovata una differenza nella distribuzione delle latenze tra pazienti con SLA e partecipanti sani con una latenza più lunga nei pazienti. Allo stesso modo, l'analisi dell'ampiezza della P300 ha rivelato una differenza significativa tra pazienti e controlli solo considerando i valori *single trial*. Sia in Fz sia in Pz, infatti, i pazienti con SLA hanno mostrato un'ampiezza ridotta della P300 rispetto ai controlli sani. I vantaggi dell'analisi *single trial* diventano quindi evidenti quando si confrontano le distribuzioni delle ampiezze e latenze della P300. Il contributo dell'approccio *single trial* in questo studio non è stato utile, ma anzi fondamentale, nel dimostrare che nei pazienti con SLA agli stadi iniziali di malattia i deficit motori sono accompagnati da alterazioni neuropsicologiche delle funzioni attentive ed esecutive suggerendo un deterioramento delle aree frontali. I risultati ottenuti in questo studio, quindi, sono in accordo con quelli della recente letteratura (Gil et al., 1995; Hanagasi et al., 2002; Paulus et al., 2002; Ogawa et al., 2009) soltanto se vengono considerati i dati *single trial*: il filtraggio Bayesiano è decisivo per confermare le ipotesi iniziali, superando le ben note limitazioni dell'*averaging* convenzionali (D'Avanzo et al., 2011).

L'*averaging* tradizionale, infatti, presuppone che gli ERP siano invariati e che l'EEG sia stabile tra le prove. L'assunzione che l'ERP sia invariante tra le prove risulta debole soprattutto quando vengono considerati potenziali tardivi caratterizzati da un'alta variabilità. Inoltre, molti fattori come l'aspettativa o l'abituazione del soggetto o l'attività ambientale possono introdurre variazioni dell'ERP (Polich, 1997). Anche l'ipotesi della stabilità del rumore EEG è abbastanza critica. Infatti, la stabilità del segnale può essere presupposta solo per brevi intervalli (Niedermeyer e Da Silva, 2005).

Inoltre, adottando la procedura dell'*averaging* è spesso necessario un numero elevato di stimoli per ottenere una forma d'onda stabile (Luck e

Kappenman, 2013). Questo numero può variare da qualche decina a qualche centinaia di stimoli, a seconda del tipo di ERP che si vuole elicitare, della complessità del paradigma e dal rapporto segnale/rumore. Ad esempio, per ottenere una P300 affidabile è raccomandato un minimo di 36 epoche (dopo aver eliminato e corretto gli artefatti) (Duncan et al., 2009). Quindi, dal momento che la P300 è elicitata dallo stimolo deviante che generalmente consiste nel 20% degli stimoli, ne consegue che anche il tempo di esecuzione di un semplice paradigma *oddball* a due stimoli diventa relativamente lungo. Nel caso di paradigmi cognitivi più complessi, il tempo sperimentale inevitabilmente si allunga, rendendone difficile l'esecuzione, soprattutto quando sono coinvolti processi attentivi o di memoria di lavoro o quando si studiano bambini o pazienti che non sono in grado di tollerare esperimenti di lunga durata.

Infine, come conseguenza della ben nota variabilità intraindividuale della P300 (Brazier, 1964), l'affidabilità dei parametri latenza e ampiezza potrebbe risentire della procedura dell'*averaging*, in particolare, in presenza di un significativo *jitter* della latenza. La stima ottenuta dall'*averaging* potrebbe risultare distorta con una possibile sottostima dell'ampiezza (Mouraux and Iannetti, 2008). Il coinvolgimento attentivo, infatti, è tipicamente fluttuante durante lo svolgimento di un compito. Fluttuazioni della P300 sono state correlate a cambiamenti nella forza della traccia mnestica associata allo stimolo (Fabiani et al., 1986). Un'aumentata variabilità nella latenza delle P300 *single trial* è stata, inoltre, dimostrata in diverse popolazioni cliniche, come ad esempio nei pazienti schizofrenici (Ford et al., 1994) o nei pazienti con encefalopatia epatica (Schiff et al., 2014) ed è stata interpretata come un indicatore di fluttuazioni dell'impegno attentivo.

Comprendere le caratteristiche della P300 *single trial* e la loro distribuzione durante lo svolgimento di un compito potrebbe aiutare a spiegare, una eventuale riduzione nell'ampiezza della P300 ottenuta dall'*averaging* di

molte epoche. Un'ampiezza ridotta della P300 potrebbe essere determinata da alterazioni intermittenti nelle funzioni cognitive che potrebbe manifestarsi con P300 normali elicitate in qualche trial e nessuna P300 elicitata in altri, rappresentando un indicatore neurofisiologico di distraibilità e di fluttuazione attentiva. Una P300 con un'ampiezza sempre ridotta, d'altro canto, potrebbe riflettere una riduzione delle risorse attentive/cognitive o un inadeguato utilizzo di esse. Infine, un appiattimento dell'ampiezza della P300 potrebbe dipendere da una variabilità della latenza dovuta a fluttuazioni nelle strategie di elaborazione degli stimoli nel corso dell'esperimento.

Per quanto concerne le analisi di correlazione, è emersa una correlazione negativa tra ampiezze e latenze sia nei pazienti che nei controlli sani indicando che l'ampiezza della P300 tende a decrescere all'aumentare della latenza. Come già riportato da Polich et al. (1997) questa correlazione negativa era più evidente nell'elettrodo frontale suggerendo che, sebbene l'ampiezza della P300 sia maggiore nell'area parietale, l'associazione più forte tra ampiezza e latenza della P300 è localizzata anteriormente. Quindi, la correlazione negativa tra ampiezza e latenza potrebbe essere connessa alla forza e al tempismo dell'elaborazione cognitiva, essendo la P300 generata nelle aree frontali, riflettendo il coinvolgimento della memoria di lavoro. D'altra parte, la debole correlazione tra ampiezza e latenza a livello parietale potrebbe dipendere da processi più stabili nell'allocazione delle risorse attentive.

Non sono state riscontrate correlazioni significative tra la variabilità dei parametri (latenza ed ampiezza) della P300 e le caratteristiche cliniche dei pazienti, come la durata di malattia o il punteggio alla ALS-FRS-R in linea con i dati precedentemente riportati dalla letteratura (Paulus et al., 2002; Raggi et al., 2008; Volpato et al., 2010). Quest'ultimo dato suggerisce che le alterazioni psicofisiologiche non dipendono né dalla durata di malattia né dalla gravità della disabilità funzionale (Nijboer et al., 2008; Silvoni et al., 2009).

In conclusione, i risultati elettrofisiologici ottenuti da questo studio rafforzano l'ipotesi che la SLA sia una patologia multisistemica con un coinvolgimento delle funzioni attentive (Vierregge et al., 1999; Hanagasi et al., 2002; Paulus et al., 2002; Raggi et al., 2008; Ogawa et al., 2009; Volpato et al., 2010). Inoltre, questo studio fornisce ulteriori evidenze sull'efficacia degli ERPs come strumento di valutazione del funzionamento cognitivo dei pazienti con SLA. In particolare, è stato dimostrato che, laddove le tecniche tradizionali di analisi degli ERPs (*averaging*) non si dimostrino sufficientemente sensibili, nuovi approcci di analisi, come la stima Bayesana *single trial* proposta in questo studio, possono rilevare la presenza di alterazioni elettrofisiologiche di modesta entità diventando un'utile strumento per la diagnosi precoce di disfunzione cognitiva nella SLA.

7 CONCLUSIONI

Nei pazienti con SLA, all'esame neuropsicologico, si osservano frequentemente alterazioni cognitive, specie delle funzioni esecutive (Goldstein e Abrahams). Gli studi ERPs puntano nella stessa direzione evidenziando un coinvolgimento dei processi di controllo e di supervisione dell'attenzione (Raggi et al, 2010).

Il primo studio ha messo in luce delle alterazioni dei parametri elettrofisiologici rispetto ai soggetti sani suggestive di un deficit nei meccanismi di rilevazione del cambiamento con una conseguente riduzione dell'allocazione ed del ri-orientamento delle risorse attentive.

Il secondo studio dimostra che l'approccio ERPs è efficace per la rilevazione di deficit cognitivi subclinici nei primi stadi della malattia. In particolare, è stato messo in luce che nuovi approcci di analisi, come la stima Bayesana *single trial* possono rilevare la presenza di alterazioni elettrofisiologiche di modesta entità diventando un'utile strumento per la diagnosi precoce di disfunzione cognitive nella SLA.

I dati riportati in questa tesi confermano l'ipotesi che la SLA sia una patologia multisistemica con un coinvolgimento delle funzioni attentive e fornisce ulteriori evidenze sull'efficacia degli ERPs come strumento di valutazione del funzionamento cognitivo dei pazienti con SLA (Raggi et al., 2010). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi longitudinali per chiarire il funzionamento cognitivo e la complessa interazione tra aspetti fenomenologici ed neurofisiologici nella SLA.

8 BIBLIOGRAFIA

Abe K, Fujimura H, Toyooka K, Sakoda S, Yorifuji S, Yanagihara T. Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 1997; 1458: 95-100.

Abrahams S, Goldstein LH, Kew JJM, Brooks DJ, Lloyd CM, Frith CD, Leigh PN. Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis A PET study. *Brain* 1996; 119: 2105-2120.

Abrahams S, Goldstein LH, Lloyd CM, Brooks DJ, Leigh PN. Cognitive deficits in non-demented amyotrophic lateral sclerosis patients: a neuropsychological investigation. *Journal of the neurological sciences* 1995; 129: 545-55.

Abrahams S, Goldstein LH, Simmons A, Brammer M, Williams SCR, Giampietro V, Leigh PN. Word retrieval in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain* 2005; 127:1507-1517.

Abrahams S, Goldstein LH, Suckling J, Ng V, Simmons A, Chitnis X et al. Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology* 2005; 252:321-331.

Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, Vythelingum GN, Grise D, Goldstein LH. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* 2000; 38: 7345-7457.

Abrahams S. Goldstein LH. Al-Chalabi A. Pickering A. Morris RG. Passingham RE et al. Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology. Neurosurgery and Psychiatry* 1997; 62: 45645-4572.

Agosta F, Pagani E, Petrolini M, Caputo D, Perini M, Prella A et al. Assessment of white matter tract damage in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor MR imaging tractography study. *American Journal of*

Neuroradiology 2010; 31: 14557-14561.

Agosta F. Canu E. Valsasina P. Riva N. Divergent brain network connectivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Aging.* 2013.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 2000.

American Psychiatric Association. Ed. it. Massimo Biondi (a cura di). DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Milano. Raffaello Cortina Editore. 2014.

Andrews J. Amyotrophic lateral sclerosis: clinical management and research update. *Current neurology and neuroscience reports* 2009;9:59-68.

Azizian A, Freitas AL, Watson TD, Squires NK. Electrophysiological correlates of categorization: P300 amplitude as index of target similarity. *Biol Psychol.* 2006;71:278–88.

Bak TH. Hodges JR. Motor Neurone disease. dementia and aphasia: coincidence. co-occurrence or continuum. *J. Neurol.* 2001; 248: 260-270.

Bak TH, Hodges JR. The effects of motor neurone disease on language: further evidence. *Brain and language* 2005; 89:3545-361.

Baudena P, Halgren E, Heit G, Clarke JM. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995;94:251-64.

Brazier MA. The electrical activity of the nervous system. *Science*, 1964; 11;146:1423-8.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh JK. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry* 1961; 45: 561-571.

Bensch M. Martens S. Halder S. Hill J. Nijboer F. Ramos A. Birbaumer N. Bogdan M. Kotchoubey B. Rosenstiel W. Schölkopf B. Gharabaghi A. Assessing attention and cognitive function in completely locked-in state with event-related brain potentials and epidural electrocorticography. *J Neural Eng.*

2014;11:026006.

Berti S, Schröger E. A comparison of auditory and visual distraction effects: behavioral and event-related indices. *Cognitive brain research* 2001; 10:265-273.

Berti S, Schröger E. Working memory controls involuntary attention switching: evidence from an auditory distraction paradigm. *European Journal of Neuroscience* 2003; 17:1119-1122.

Berti S, Roeber U, Schröger E. Bottom-up influences on working memory: behavioral and electrophysiological distraction varies with distractor strength. *Experimental psychology* 2004; 51: 249-57.

Berti S. Cognitive control after distraction: Event-related brain potentials (ERPs) dissociate between different processes of attentional allocation. *Psychophysiology* 2008; 45:608-620.

Böcker KB, van Avermaete J, van den Berg-Lenssen MM. The international 10-20 system revisited: cartesian and spherical co-ordinates. *Brain Topogr.* 1994;6:231–5.

Broadbent, D. E. (1958). *Perception and communication*. New York, NY: Pergamon Press. doi:10.1037/10037-000

Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1994; 124: 96-107.

Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2000;1:293-299.

Cedarbaum JM, Stambler N, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J. Neurol. Sci.* 1999;169:13–21.

Chang JL, Lomen-Hoerth C, Murphy J, Henry RG, Kramer JH, Miller BL, Gorno-Tempini ML. A voxel-based morphometry study of patterns of brain

atrophy in ALS and ALS/FTLD. *Neurology* 2005; 65: 75-80.

Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive. *Arch Physiol* 1869; 2: 3545-367.

Charcot JM. Sclerose des cordons lateraux de la moelle epiniere chez une femme hysterique atteinte de contracture permanente des quatres members. *L'Union Med* 1865; 25: 4551-4561.

Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E et al. Prognostic factors in ALS: a critical review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009; 10: 310-323.

Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, White LA. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013; 45: 118-130.

Cohen J, Polich J. On the number of trials needed for P300. *Int. J. Psychophysiol.* 1997;25:249–55.

Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R. Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1975; 39:131-143

D'Avanzo C, Schiff S, Amodio P, Sparacino G. A Bayesian method to estimate single-trial event-related potentials with application to the study of the P300 variability. *J Neurosci Methods* 2011;198:114–24.

Daffner KR, Mesulam MM, Scinto LF, et al. The central role of the prefrontal cortex in directing attention to novel events. *Brain* 2000; 123(Pt5):927-939.

David AS, Gillham RA. Neuropsychological study of motor neuron disease. *Psychosomatics* 1986; 27:45451-45455.

Davies RR, Halliday GM, Xuereb JH, Kril JJ, Hodges JR. The neural basis of semantic memory: Evidence from semantic dementia. *Neurobiology of aging* 2009; 30: 20453-2052.

Dawson G. A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1954 ;6:65-84

Donchin E, Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences* 1988; 11:357- 374.

Donchin E. Ritter W. McCallum CW. *Cognitive Psychophysiology: The Endogenous Components of the ERP.* 1978. p. 349–411.

Duchek JM, Balota DA, Tse CS, Holtzman DM, Fagan AM, Goate AM. The utility of intraindividual variability in selective attention tasks as an early marker for Alzheimer's disease *Neuropsychology.* 2009;23:746-58.

Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, Polich J, Reinvang I, Van Petten C. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clinical Neurophysiology* 2009; 120:1883–1908.

Eimer M. ERP modulations indicate the selective processing of visual stimuli as a result of transient and sustained spatial attention. *Psychophysiology.* 1996;33:13-21.

Elamin M. Bede P. Byrne S. Jordan N. Gallagher L. Wynne B. O'Brien C. Phukan J. Lynch C. Pender N. Hardiman O. Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology* 2013;80:1590-7.

Escera C, Alho K, Winkler I, Naatanen R. Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *J Cogn Neurosci.* 1998;10:590-604

Fabiani M. Gratton G. Coles MGH. *Event-Related Brain Potentials: Methods, Theory and Applications.* Handbook of psychophysiology, pp. 53–84, 2000.

Ferguson TA . Elman LB. Clinical presentation and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2007;22: 4509-4516.

Fjell M, Rosquist H, Walhovd KB. Instability in the latency of P3a/P3b brain potentials and cognitive function in aging. *Neurobiology of aging* 2009; 30: 2065–2079.

Flaherty-Craig C, Eslinger P, Stephens B, Simmons Z. A rapid screening battery to identify frontal dysfunction in patients with ALS. *Neurology* 2006; 67:2070-2072.

Folstein JR, Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology* 2008 ;45:152-70.

Ford J. White P. Lim K. Pfefferbaum A. Schizophrenics have fewer and smaller P300s: a single-trial analysis. *Biol. Psychiatry*. 1994;35:96-103.

Frank B, Haas J. Heinze HJ, Stark E, Münte TF. Relation of neuropsychological and magnetic resonance findings in amyotrophic lateral sclerosis: evidence for subgroups. *Clinical neurology and neurosurgery* 1997; 99:79-86.

Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H. The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001;25:355-73

Furdea A, Halder S, Krusienski DJ, Bross D, Nijboer F, Birbaumer N et al. An auditory oddball (P300) spelling system for brain-computer interfaces. *Psychol. Sci*. 2009.46:617–25.

Ganzini L, Johnston WS, McFarland-BH, et al. Attitudes of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their care givers toward assisted suicide. *N Engl J Med* 1998; 339: 967-73

Gibbons ZC, Snowden JS, Thompson JC, Happe F, Richardson A, Neary D. Inferring thought and action in motor neurone disease. *Neuropsychologia* 2007; 45:1196-1207.

Gil R, Neau JP, Dary-Auriol M, Agbo C, Tantot AM, Ingrand P. Event-related auditory evoked potentials and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*.

1995;52:890-6.

Goldstein LH, Abrahams S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment. *Lancet Neurol.* 2013;12:368-80.

Grace GM, Orange JB, Rowe A, Findlater K, Freedman M, Strong MJ. Neuropsychological functioning in PLS: a comparison with ALS. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2011; 38: 88-97.

Grossman AB, Woolley-Levine S, Bradley WG, Miller RG. Detecting neurobehavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007;8:56-61.

Grossman M, Anderson C, Khan A, Avants B, Elman L, McCluskey L. Impaired action knowledge in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2008. 71: 1396-14501.

Hammer A, Vielhaber S, Rodriguez-Fornells A, Mohammadi B, Münte TF. A neurophysiological analysis of working memory in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res.* 2013;1421:90-9

Hanagasi HA, Gurvit IH, Ermutlu N, Kaptanoglu G, Karamursel S, Idrisoglu HA et al. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: evidence from neuropsychological investigation and event-related potentials. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2002;14:234-44.

Hansen JC, Hillyard SA, Endogenous Brain Potentials Associated With Selective Auditory Attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980;49:277-90.

Hillyard SA, Picton TW. Event-related brain potentials and selective information processing in man. In J. Desmedt (ed.). *Cognitive Components in Cerebral Event-Related Potentials and Selective Attention.* Basel: Karger, 1978.

Hodges JR, Miller B. The classification, genetics and neuropathology of frontotemporal dementia. Introduction to the special topic papers: Part I.

Neurocase 2001; 7: 31-35.

Horváth J, Czigler I, Birkás E, Winkler I, Gervai J. Age-related differences in distraction and reorientation in an auditory task. *Neurobiology of aging* 2009; 30: 1157-1172.

Horváth J, Winkler I, Bendixen A. Do N1/MMN, P3a, and RON form a strongly coupled chain reflecting the three stages of auditory distraction? *Biol Psychol.* 2008;79:139-47.

Hu MTM, Ellis CM, Al-Chalabi A, Leigh PN, Shaw CE. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1998; 65: 950-951.

Hudson AJ. Amyotrophic lateral sclerosis and its association with dementia, parkinsonism and other neurological disorders: a review. *Brain* 1981; 104: 217-247.

James, W. (1890). *Principles of psychology*. New York, NY: Holt. doi:10.1037/11059-000

Jankowiak S, Berti S. Behavioral and event-related potential distraction effects with regularly occurring auditory deviants. *Psychophysiology* 2007, 44: 79-85.

Jaskowski P, Verleger R. Amplitudes and Latencies of Single-Trial ERP's Estimated by a Maximum-Likelihood Method. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999;46:987-93.

Jaskowski P, Verleger R. An evaluation of methods for single-trial estimation of P3 latency. *Psychophysiology*. 2000;37:153-62

Jung TP, Makeig S, Westerfield M, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. Analysis and visualization of single-trial event-related potentials. *Hum. Brain Mapp.* 2001;14:166-85.

Kahkonen S, Ahveninen J. Combination of magneto- and electroencephalography in studies of monoamine modulation on attention.

Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2002; 24:27–34.

Kahneman, D. (1984). Changing views of attention and automaticity. In R. Parasuraman & D. R. Davies (Eds.), *Varieties of attention* (pp. 29–61). London, UK: Academic Press.

Karjalainen PA, Kaipio JP, Koistinen AS, Vauhkonen M. Subspace regularization method for the single-trial estimation of evoked potentials. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1999;46:849–60.

Kassubek J, Unrath A, Huppertz HJ, Lulé D, Ethofer T, Sperfeld AD, Ludolph AC. Global brain atrophy and corticospinal tract alterations in ALS. as investigated by voxel-based morphometry of 3-D MRI. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2005; 6:213-220.

Kew JM, Goldstein LH, Leigh PN, Abrahams S, Cosgrave N, Passingham RE et al. The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain* 1993; 116:1399-14523.

Knight RT. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology* 1984; 59:9–20.

Kotchoubey B, Dubischar A, Mack H, Kaiser J, Birbaumer N. Electrocortical and behavioural effects of chronic immobility on word processing. *Cogn Brain Res.* 2003;17:188-99.

Kotchoubey B, Lang S, Winter S, Birbaumer N. Cognitive processing in completely paralysed patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 2003;10:551-8.

Kushnerenko E, Ceponiene R, Balan P, Fellman V, Näätänen R. Maturation of the auditory change detection response in infants: a longitudinal ERP study. *Neuroreport* 2002;13:1843-8.

Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 1977; 197:792-5.

Kutas M, Hillyard SA. Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 1980; 207:203–205.

Li R, Keil A, Principe JC. Single-trial P300 estimation with a spatiotemporal filtering method. *J Neurosci Methods*. 2009;177:488–96.

Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 2003; 60: 10945-1097.

Luck SJ, Kappenman ES (2013). *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components* (2 éd.). New York: Oxford University Press.

Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T et al. Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta Neurologica Scandinavica* 1992; 85: 81-89.

Luzzatti C, Willmes K, De Bleser R. (1996). *Aachener aphasia test: versione italiana*. Firenze: OS Organizzazioni Speciali.

Magni E, Binetti G, Padovani A, Cappa SF, Bianchetti A, Trabucchi M. The Mini-Mental State Examination in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Int Psychogeriatr*. 1996;8:127-34.

Mannarelli D, Pauletti C, Locuratolo N, Vanacore N, Frasca V, Trebbastoni A, Inghilleri M, Fattapposta F. Attentional processing in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis: insights from event-related potentials. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15:30-8.

Mantovan MC, Baggio L, Barba GD, Smith P, Pegoraro E, Soraru G et al. Memory deficits and retrieval processes in ALS1. *European Journal of Neurology* 2003; 10: 221-227.

Massman PJ, Sims J, Cooke N, Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1996; 61:4550-4555.

Mouraux A, Iannetti G. Across-trial averaging of event-related EEG responses and beyond. *Magnetic resonance imaging*. 2008; 26:1041–1054.

Muller-Gass A, Macdonald M, Schröger E, Sculthorpe L, Campbell K. Evidence for the auditory P3a reflecting an automatic process: elicitation during highly-focused continuous visual attention. *Brain Res*. 2007;1170:71-8.

Munte TF, Troger M, Nusser I, Wieringa BM, Matzke M, Johannes S, Dengler R. Recognition memory deficits in amyotrophic lateral sclerosis assessed with event-related brain potentials. *Acta Neurol Scand*. 1998;98:110-5.

Munte TF, Troger M, Nusser I, Wieringa BM, Matzke M, Johannes S, Dengler R. Abnormalities of visual search behaviour in ALS patients detected with event-related potentials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 1999;1:21-7.

Murphy JM, Henry RG, Langmore S, Kramer JH, Miller BL, Lomen-Hoerth C. Continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2007; 64:530-4.

Näätänen R, Gaillard AW, Mäntysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)*. 1978;42:313-29.

Näätänen R, Simpson M, Loveless NE. Stimulus deviance and evoked potentials. *Biol Psychol*. 1982;14:53-98.

Nakano I. Frontotemporal dementia with motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis with dementia). *Neuropathology*. 2000;20:68-75.

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al. The Montreal Cognitive Assessment. MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53:695-699.

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black SA et al. Frontotemporal lobar degeneration A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 15456-15545.

Neary D, Snowden JS, Mann DM, Northen B, Goulding PJ, Macdermott N. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1990; 53:23-32.

Neary D, Snowden JS, Mann DMA. Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). *Journal of the neurological sciences* 2000; 180: 15-20.

Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976; 12:313-3245.

Nestor PJ, Graham NL, Fryer TD, Williams GB, Patterson K, Hodges JR. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula. *Brain* 2003; 126:24506-24518.

Niedermeyer E, Da Silva FL. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Nijboer F, Sellers EW, Mellinger J, Jordan MA, Matuz T, Furdea A. et al. A P300-based brain-computer interface for people with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* 2008;119:1909–16.

Norris F. Shepherd R. Denys E. Mukai E. Elias L. Holden D. Norris H. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *Journal of the Neurological Sciences* 1993; 118: 458-55.

Ogawa T Tanaka H Hirata K. Cognitive deficits in amyotrophic lateral sclerosis evaluated by event-related potentials. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:659–64.

Ozanne AG. Strang S. Persson LI. Quality of life, anxiety and depression in ALS patients and their next of kin. *Journal of Clinical Nursing* 2010; 20:283-291

Palmieri A, Naccarato M, Abrahams S, Bonato M, D'Ascenzo C, Balestreri S et al. Right hemisphere dysfunction and emotional processing in ALS: an fMRI study. *Journal of neurology* 2010; 257: 1970-1978.

Palmieri A. Abrahams S. Sorarù G. Mattiuzzi L. D'Ascenzo C. Pegoraro E.

Angelini C. Emotional Lability in MND: Relationship to cognition and psychopathology and impact on caregivers in *J Neurol Sci.* 2009; 278:16–20.

Patel SH, Azzam PN. Characterization of N200 and P300: selected studies of the Event-Related Potential. *Int J Med Sci.* 2005;2:147-54.

Paulus KS, Magnano I, Piras MR, Solinas MA, Solinas GF, Sau GF, Aiello I. Visual and auditory event-related potentials in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2002;113:853-61.

Perry RJ, Graham A, Williams G, Rosen H, Erzinçlioglu S, Weiner M et al. Patterns of frontal lobe atrophy in frontotemporal dementia: a volumetric MRI study. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2006, 22:278-287.

Phukan J, Elamin M, Bede P. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J. Neurol.* 2012;83:102-108.

Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 995-1003.

Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA, Johnson R, Taylor MJ et al. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology* 2000;37: 127-152.

Pinkhardt EH, Jurgens R, Becker W, Molle M, Born J, Ludolph AC, Schreiber H. Signs of impaired selective attention in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 2008;255:532-8

Polich J, Alexander JE, Bauer LO, Kuperman S, Morzorati S, O'Connor SJ et al. P300 topography of amplitude/latency correlations. *Brain Topogr.* 1997;9:275–82.

Polich L. On the relationship between EEG and p300: individual differences, aging, and ultradian rhythms, *Int J psychophysiol.* 1997; 26: 299-317.

Polich J. Updating P300: An Integrative Theory of P3a and P3b. *Clin.*

Neurophysiol. 2007;118:2128–48.

Portet F, Cadilhac C, Touchon J, Camu W. Cognitive impairment in motor neuron disease with bulbar onset. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2001; 2: 23-29.

Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Ann Rev Neurosci.* 1990;13:2542.

Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, Kiernan JA, Brown WF, Ebers GC. Primary lateral sclerosis: clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain* 1992; 115: 4595-520.

Pritchard W. Psychophysiology of P300. *Psychol. Bull.* 1981.

Rabkin JG, Wagner GJ, Del Bene M. Resilience and distress among amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers. *Psychosom Med* 2000; 62: 271-9.

Rabkin. J. G., Albert. S. M., Del Bene. M. L., O'Sullivan. I., Tider. T., Rowland. L. P., & Mitsumoto. H. (2005). Prevalence of depressive disorders and change over time in late-stage ALS. *Neurology.* 65(1). 62-67.

Raggi A, Consonni M, Iannaccone S, Perani D, Zamboni M, Sferrazza B, Cappa SF. Auditory event-related potentials in non-demented patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:342-50.

Raggi A, Iannaccone S, Cappa SF. Event-related brain potentials in amyotrophic lateral sclerosis: A review of the international literature. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2010; 11: 16-26.

Rakowicz WP, Hodges JR. Dementia and aphasia in motor neuron disease: an underrecognised association? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1998; 65:881-889.

Raven JC. (1965). *Guide to using the coloured progressive matrice: Sets A, Ab, B.* London: H. K. Lewis.

Ravits JM, La Spada AR. ALS motor phenotype heterogeneity, focality and spread Deconstructing motor neuron degeneration. *Neurology* 2009; 73: 805-

811.

Real RG, Herbert C, Kotchoubey B, Wessig C, Volkmann J, Kübler A. Psychophysiological correlates of coping and quality of life in patients with ALS. *Clin Neurophysiol.* 2014;125:955-61

Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005; 65: 586-590

Ritter W, Ruchkin DS. A review of event-related potential components discovered in the context of studying P3. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;658:1-32.

Robinson KM, Lacey SC, Grugan P, Glosser G, Grossman M, McCluskey LF. Cognitive functioning in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a six month longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2006; 77: 668-670.

Rocha JA, Reis C, Simões F, Fonseca J, Ribeiro JM. Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease. *Journal of Neurology* 2005; 252:14535-14547.

Roeber U, Berti S, Schröger E. Auditory distraction with different presentation rates: an event-related potential and behavioral study. *Clinical Neurophysiology* 2003; 1145:3451-3459.

Ross MA, Miller RG, Berchert L, Parry G, Barohn RJ, Armon C, Bryan WW, Petajan J, Stromatt S, Goodpasture J, McGuire D. Toward earlier diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: revised criteria. *rhCNTF ALS Study Group. Neurology* 1998;50:768-72

Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2001.344:1688–700.

Sage CA, Peeters RR, Görner A, Robberecht W, Sunaert S. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage* 2007; 345: 4586-4599.

Sarro L, Agosta F, Canu E, Riva N, Prella A, Copetti M et al. Cognitive functions and white matter tract damage in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor tractography study. *American Journal of Neuroradiology* 2011; 32:1866-1872.

Schiff S, D'Avanzo C, Cona G, Goljahani A, Montagnese S, Volpato C, Gatta A, Sparacino G, Amodio P, Bisiacchi P. Insight into the relationship between brain/behavioral speed and variability in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol.* 2014;125:287-97

Schroger E, Wolff C. Behavioral and electrophysiological effects of task-irrelevant sound change: A new distraction paradigm. *Cognitive Brain Research* 1998; 7: 71-87.

Schröger E, Giard MH, Wolff C. Auditory distraction: event-related potential and behavioral indices. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:1450-60.

Schröger E, Bendixen A, Denham, SL, Mill RW, Bohm TM, Winkler I. Predictive regularity representations in violation detection and auditory stream segregation: From conceptual to computational models. *Brain Topography* 2013. Advance online publication. doi:10.1007/s10548-013-0334-6

Shaw PJ, Forrest V, Ince PG, Richardson JP, Wastell HJ. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration* 1995;4:20916

Silvoni S, Volpato C, Cavinato M, Marchetti M, Priftis K, Merico A, Tonin P, Koutsikos K, Beverina F, Piccione F. P300-Based Brain-Computer Interface Communication: Evaluation and Follow-up in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurosci.* 2009 19;3:60.

Smulders FTY, Kenemans JL, Kok A. A comparison of different methods for estimating single-trial P300 latencies. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Potentials Sect.* 1994;92:107–14.

Sparacino G, Milani S, Arslan E, Cobelli C. A Bayesian approach to

estimate evoked potentials. *Comput Methods Programs Biomed.* 2002;68:233–48.

Sparacino G, Milani S, Magnavita V, Arslan E. Electrocochleography potentials evoked by condensation and rarefaction clicks independently derived by a new numerical filtering approach. *Audiol Neurootol.* 2000;5:276–91.

Strong MJ, Grace GM, Orange JB, Leeper HA, Menon RS, Aere C. A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology* 1999; 53: 1665-1665.

Strong MJ, Lomen-Hoerth C, Caselli RJ, Bigio EH, Yang W. Cognitive impairment, frontotemporal dementia, and the motor neuron diseases. *Ann Neurol.* 2003;54:20-3.

Strong MJ, Grace GM, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Goldstein LH et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009, 10: 131-1456.

Su Z, Zhang Y, Gendron TF, Bauer PO, Chew J, Yang WY et al. Discovery of a biomarker and lead small molecules to target r(GGGGCC)-associated defects in c9FTD/ALS. *Neuron.* 2014;83:1043-50.

Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-Potential Correlates of Stimulus Uncertainty. *Science* 1965;150:1187–8.

Talbot PR, Goulding PJ, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. Interrelation between “classic” motor neuron disease and frontotemporal dementia: neuropsychological and single photon emission computed tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58:541-7.

Talman P, Forbes A, Mathers S. Clinical phenotypes and natural progression for motor neuron disease: analysis from an Australian database. *Amyotrophic lateral sclerosis* 2009;10: 79-845.

Taylor LJ, Brown RG, Tsermentseli S, Al-Chalabi A, Shaw CE, Ellis CM et al.

Is language impairment more common than executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2013; 845:4594-4598.

Testa D. Lovati R. Ferrarini. M.. Salmoiraghi F. Filippini G. Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2005; 5: 208-212.

Thivard L, Pradat PF, Lehericy S, Lacomblez L, Dormont D, Chiras J, Meininger V. Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in amyotrophic lateral sclerosis: relationships with motor disability. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2007;78:889-892.

Tulving E. Introduction to memory. In: Gazzaniga MS. ed. *The new cognitive neurosciences*. 2nd edn. Cambridge MIT Press. 2000: 727-732 .

Turner MR. Scaber J. Goodfellow JA. Lord ME. Marsden R. Talbot K. The diagnostic pathway and prognosis in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2010; 2945: 81-85.

van der Graaff MM. de Jong JM. Baas F. de Visser M. Upper motor neuron and extra-motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and brain imaging review. *Neuromuscul Disord*. 2009;19:53-8.

Viergge P, Wauschkuhn B, Heberlein R, Hagenah R, Verleger R, Selective attention is impaired in amyotrophic lateral sclerosis: a study of event-related EEG potentials. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1999;8:27-35.

Volpato C. Piccione F. Silvoni S. Cavinato M. Palmieri A. Meneghello F. Birbaumer N. Working memory in amyotrophic lateral sclerosis: auditory event-related potentials and neuropsychological evidence. *J Clin Neurophysiol*. 2010; 27:198-206.

Wagner P, Röschke J, Fell J, Frank C. Differential pathophysiological mechanisms of reduced P300 amplitude in schizophrenia and depression: a single trial analysis. *Schizophr Res*. 1997;25:221-9.

Walter WG, Cooper R, Aldridge VG, McCallum WC, Winter AL. The contingent negative variation: an electrical sign of sensory motor association and expectancy in the human brain. *Nature* 1964;230:380

Walter WG. Cooper R. Aldridge VG. McCallum WC. Winter AL. The contingent negative variation: an electrical sign of sensory motor association and expectancy in the human brain. *Nature*. 1964;230:3804

Westphal KP, Heinemann HA, Grözinger B, Kotchoubey BJ, Diekmann V, Becker W, Kornhuber HH. Bereitschaftspotential in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): lower amplitudes in patients with hyperreflexia (spasticity). *Acta Neurol Scand*. 1998;98:15-21.

Westphal KP. Heinemann HA. Grozinger B. Kotchoubey BJ. Diekmann V. Becker W. Kornhuber HH. Bereitschaftspotential in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): lower amplitudes in patients with hyperreflexia (spasticity). *Acta Neurol Scand*. 1998;98:15-21.

Wetzel N and Schröger E. On the development of auditory distraction: A review. *PsyCh Journal*. 2014; 3:372–91

Wetzel N, Schröger E, Widmann A. The dissociation between the P3a event-related potential and behavioral distraction. *Psychophysiology* 2013;50:920-30.

Wilson BA, Cockburn J, Baddeley AD (1991). *The Rivermead behavioural memory test*. Thames Valley Test Company.

Woolley SC, Katz JS. Cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America* 2008; 19: 607-617.

Zago S. Corbo M. Poletti B. Adobbati L. Silani V. Aspetti cognitivi dei pazienti con malattie del motoneurone. *Neurol Sci* 2005; 25: 69-72.

Zimmerman EK, Zachary Simmons MD, Barrett AM. Emotional perception deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Cogn Behav Neurol*. 2007;20:79-82.

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare tutti coloro che mi hanno aiutato nella realizzazione della mia Tesi di Dottorato.

Ringrazio anzitutto i partecipanti ai protocolli di ricerca per la loro generosa disponibilità, il mio relatore Prof. Battistin per la supervisione nella stesura della tesi ed il Dott. Piccione, per avermi introdotto nel mondo della neurofisiologia e avermi dato la possibilità di realizzare questa ricerca nel Laboratorio di Neurofisiologia dell'IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo.

Un ringraziamento va a tutti i colleghi dell'IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo per il loro prezioso contributo e sostegno. In particolare, ringrazio Andrea Paggiaro per il sostanziale contributo nella realizzazione dello studio single trial P300, Maria Sedano Pratz per l'aiuto nella raccolta dei dati ed il suo incrollabile ottimismo, Nicoletta Segato per l'aiuto nelle valutazioni neuropsicologiche, Stefano Silvoni per l'aiuto nell'elaborazione dei dati neurofisiologici e l'immane sostegno, Marianna Cavinato per la disponibilità e l'amicizia dimostrate in tanti anni di lavoro insieme, Antonio Merico per l'aiuto nel reclutamento dei pazienti e le valutazioni cliniche, il Prof. Niels Birbaumer punto di riferimento per la mia attività di ricerca.

Ringrazio, inoltre, il Dott. Sami Schiff del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Padova per gli indispensabili insegnamenti nell'analisi del segnale EEG e la Dott.ssa Arianna Palmieri del Dipartimento di filosofia, sociologia, pedagogia e psicologia applicata dell'università di Padova, per avermi dato la possibilità di un valido confronto scientifico sul tema dei deficit cognitivi nella SLA.

Vorrei, infine, ringraziare le persone a me più care: i miei amici, la mia famiglia ed il mio compagno Roberto.