



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI MAGNA GRAECIA DI  
CATANZARO**

**CENTRO DI RICERCA DELL'AREA BIOMEDICA-FARMACOLOGICA AD  
ELEVATO CONTENUTO TECNOLOGICO "NEUROSCIENZE"**

**Responsabile Prof. Aldo Quattrone**

Catanzaro, 20 marzo 2024

Al Magnifico Rettore  
Prof. Giovanni Cuda

Al Responsabile del CIS "Genomica e Patologia Molecolare"  
Prof. Giuseppe Viglietto

Al Direttore Generale  
Dott. Roberto Sigilli

Al Responsabile Amministrativo  
del CIS "Genomica e Patologia Molecolare"  
Dott.ssa Fatima Stefania Leo

Loro sedi

**Oggetto: Relazione sulle attività e sui progetti realizzati dal Centro di Ricerca  
"Neuroscienze". Anno 2023.**

Si invia, in allegato, la relazione sull'attività svolta nell'anno 2023 dal CR "Neuroscienze", ai sensi di quanto previsto dall'art. 2.2 lettera i) delle vigenti Disposizioni regolamentari relative agli Organi Ausiliari dell'Ateneo, approvata dal Comitato Scientifico nella seduta del 20 marzo 2024.

**Prof. Aldo Quattrone**





**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI MAGNA GRAECIA DI CATANZARO**

**CENTRO DI RICERCA DELL'AREA BIOMEDICA-FARMACOLOGICA  
AD ELEVATO CONTENUTO TECNOLOGICO  
“NEUROSCIENZE”**

**Responsabile Prof. Aldo Quattrone**

**Relazione attività di ricerca**

**Anno 2023**

**Parametri scientifici Prof. Quattrone (SCOPUS)**

**-ORCID ID: 0000-0003-2001-957X**

**-Research ID: A-6734-2016**

**-Pubblicazioni totali: 729; Pubblicazioni 2023: 17**

**-Last author: 65%**

**- Citazioni totali: 25.639**

**-Totale h-index: 68**

**-incluso al N.57.652 su 204.644 dei migliori scienziati internazionali censiti da ricercatori della Stanford University, USA (Plos Biol 2022, John P. A. Ioannidis, Kevin W. Boyack, Jeroen Baas, Department of Medicine, Stanford University).**

## **Relazione sulle attività e sui progetti realizzati dal CR “Neuroscienze” nel 2023**

Il Centro di Ricerca (CR) dell'area biomedica-farmacologica ad elevato contenuto tecnologico denominato “Neuroscienze”, istituito nel 2015 è finalizzato allo svolgimento di attività di ricerca sulla base del progetto denominato “Impiego di metodiche avanzate di neuroimaging integrato RM 3T-PET per lo studio delle malattie del sistema nervoso”. La sede di svolgimento delle attività è ubicata al livello 0 dell'Edificio D e occupa una superficie di circa 1.000mq. Al Centro di Ricerca collaborano professori e ricercatori di diversi ambiti disciplinari e all'attività di ricerca partecipano anche assegnisti, dottorandi e specializzandi. La presenza di studiosi che operano con strumenti e conoscenze differenziate consente di perseguire un approccio interdisciplinare alla ricerca, con benefiche ricadute in termini di sinergie e di condivisione di sapere, di interessi e di metodologie. Nel 2023 hanno collaborato alle attività del CR circa 40 unità di personale altamente qualificato, distribuito nelle varie figure professionali (14 professori, 8 ricercatori di tipo B, 6 ricercatori di tipo A, 2 Dirigenti radiologi ospedalieri, 7 tecnologi, 3 tecnici) a cui si aggiungono unità di personale in formazione, di cui 24 specializzandi in Neurologia e 15 specializzandi in Radiodiagnostica e 6 Dottorandi di ricerca per un totale di 85 unità di personale che collabora all'attività del Centro di Ricerche Neuroscienze (Allegato)

**Il Centro di Ricerche Neuroscienze attualmente dispone di attrezzature all'avanguardia quali:**

1. Risonanza Magnetica 3 Tesla con anello PET integrato completa di bobine
2. Near InfraRed Spectroscopy (NIRS) - Topografo ottico ETG-4000 compreso di attrezzatura per valutazione wearable wireless
3. Sistema per la Sintesi dei Radiofarmaci
4. RIS-PACS
5. Magstim rapid 2
6. Attrezzatura per analisi quantitativa movimenti oculari, Eyelink portable duo SR reseach
7. Workstations
8. Attrezzature informatiche avanzate
9. Software specifici per RMN
10. Monitor per esecuzioni task compatibile con ambiente RM
11. Sistema di videoconferenza VideoWall
12. Attrezzatura per analisi cinematica del movimento
13. Potenziali Evocati Multimodali e Elettromiografo
14. NIRS sport per analisi bold wireless
15. Attrezzatura per la valutazione del pull-test
16. Attrezzatura per la valutazione dell'equilibrio posturale
17. Ecografo Philips per valutazione ecogenicità della substantia nigra
18. Attrezzatura per analisi ELISA
19. Quanterix HD-X™ Automated Immunoassay Analyzer (in condivisione con l'unità di Biologia molecolare)

Nell'ambito dell'AVVISO PUBBLICO "Azioni integrate di valorizzazione delle infrastrutture di ricerca di interesse nazionale", emanato dalla Regione Calabria è stato approvato il progetto presentato dall'Università **per l'acquisizione del ciclotrone**, un'apparecchiatura all'avanguardia per la produzione di vecchi e nuovi radiofarmaci, che andrà ad implementare la piattaforma Neuroscienze. Il Ciclotrone è stato già installato, i lavori si sono conclusi e sono state avviate le procedure per l'attivazione

**Le risorse disponibili del CR Neuroscienze nell'anno 2023 sono di seguito riportate:**

<b>RESIDUI ANNO 2022 E PRECEDENTI</b>	<b>€ 1.725.177,13</b>
<b>ENTRATE ANNO 2023</b>	
PROGETTO MOLIMM INCASSO RECUPERO SU SAL	€ 12.547,28
PROGETTO MATE- SALDO PROGETTO	€ 45.757,33
PROGETTO biomedpark 2.0	€ 119.383,00
proventi da trasferimento fondi Ateneo	€ 75.000,00
5 x 1000	€ 49.062,60
<b>TOTALE ENTRATE ANNO 2023</b>	<b>€ 301.750,21</b>
<b>SPESE ANNO 2023</b>	
MATE	€ 41.218,27
NADITEMM	€ 167.281,11
MOLIMM ONCOBRAIN LAB	€ 1.222,00
WEEPIE	€ 753,17
SPESE CR	€ 168.159,75
IN-MOTO	€ 51.000,00
BIOMEDPARK	€ 119.250,00
ALTRE SPESE FONDI DIVERSI	€ 114.036,50
<b>TOTALE SPESE ANNO 2023</b>	<b>€ 662.920,80</b>
<b>RESIDUO ANNO 2023</b>	<b>€ 1.364.006,54</b>

## **Progetti di ricerca approvati e in corso di svolgimento nel 2023**

- 1) Progetto Polo di Innovazione Tecnologia della Salute. Soggetto gestore Biotecnomed scarl -. POR Calabria 2014-2020. Potenziamento tecnologie. Il progetto è stato approvato, finanziato e si è concluso il 30/09/2023. Nell'ambito di tale progetto è prevista l'implementazione della traiettoria "Neuroimmagini" con l'acquisizione di nuove tecnologie all'avanguardia per finalizzate allo sviluppo e al potenziamento del CR Neuroscienze, anche allo scopo di rendere più performanti i servizi erogati.
- 2) Progetto POR CALABRIA FESR 2014/2020 - AZIONE 1.5.1. "Sostegno alle infrastrutture della ricerca considerate critiche/cruciali per i sistemi regionali" procedura concertativo-negoziabile per le IR individuate nel PNIR con proiezione nazionale. Potenziamento infrastrutturale della Piattaforma Neuroscienze. Il progetto è stato approvato e finanziato e il termine ultimo attività è previsto per dicembre 2023. Nell'ambito di tale progetto è prevista l'implementazione della traiettoria "Neuroimmagini" con l'acquisto del ciclotrone, un'apparecchiatura all'avanguardia per la produzione di vecchi e nuovi radiofarmaci.
- 3) Avviso pubblico della Regione Calabria "Azioni integrate di valorizzazione delle infrastrutture di ricerca di interesse nazionale" - "Asse 1 - Promozione della ricerca e dell'innovazione O.T. n. 1 "Rafforzare la ricerca, lo sviluppo tecnologico e l'innovazione" Obiettivo Specifico 1.5. - Potenziamento capacità di sviluppare l'eccellenza nella R&I Azione n. 2 del Piano Infrastrutture di Ricerca in Calabria 2017/2020: "Azioni integrate di valorizzazione delle infrastrutture di ricerca di interesse nazionale". Nell'ambito di tale progetto sono state reclutati n.. 2 ricercatori a tempo determinato per potenziare le attività della piattaforma Neuroscienze.
- 4) Partecipazione all'Avviso pubblico dell'Agenzia di Coesione – Decreto 204/2021 Avviso per la manifestazione di interesse per la candidatura di idee progettuali da ammettere ad una procedura negoziabile finalizzata al finanziamento di interventi di riqualificazione e rifunzionalizzazione di siti per la creazione di ecosistemi dell'innovazione nel Mezzogiorno; Progetto in corso di valutazione.

- 5) Progetto ECS-MUR - Tech4you - Ecosistemi dell'innovazione sul territorio nazionale da finanziare nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, Missione 4 Componente 2 Investimento 1.5 - Creazione e rafforzamento di "ecosistemi dell'innovazione", costruzione di "leader territoriali di R&S" - finanziato dall'Unione europea - NextGenerationEU – SPOKE 5 – PILOT 5.3.1 Importo € 2.916.666,66
- 6) CN-MUR - National Center for Gene Therapy and Drugs based on RNA Technology - Potenziamento di strutture di ricerca e creazione di "campioni nazionali" di R&S su alcune Key Enabling Technologies da finanziare nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, Missione 4 Componente 2 Investimento 1.4 - Potenziamento strutture di ricerca e creazione di "campioni nazionali di R&S" su alcune Key Enabling Technologies - finanziato dall'Unione europea – NextGenerationEU. SPOKE 3 € 702.587,91.
- 7) PE-MUR -Mnesys - tematica Neuroscienze e Neurofarmacologia "Partenariati estesi alle università, ai centri di ricerca, alle aziende per il finanziamento di progetti di ricerca di base" – nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, Missione 4 "Istruzione e ricerca" – Componente 2 "Dalla ricerca all'impresa" – Investimento 1.3, finanziato dall'Unione europea – NextGenerationEU. Spoke 2 € 1.404.100,00.
- 8) Avviso pubblico del Ministero della Salute, in attuazione degli interventi individuati nell'ambito della Traiettorie 4 – Azione 4.1 del Piano operativo salute, volti alla creazione di Hub delle Scienze della Vita nei settori della Farmaceutica, del Biomedicale e delle Biotecnologie "Biotecnologia, bioinformatica e sviluppo farmaceutico" POS 4. Importo € 12.000.00,00
- 9) Progetto IN-MOTO approvato dal MISE nell'ambito delle Agevolazioni Finanziarie di cui al Decreto Ministeriale 31 Dicembre 2021 – Accordi Per L'innovazione Importo 2.020.435,00
- 10) Partecipazione al PROGRAMMA OPERATIVO FESR FSE CALABRIA 2014/2020ASSE I AZIONE 1.5.1 e ASSE XII AZIONE 10.5.12 Progetto "Piattaforma NoCovid@UMG". Il progetto è stato presentato, approvato e finanziato con scadenza 31/12/2023. Nell'ambito di tale progetto è prevista

l'implementazione, tra le altre, della piattaforma Neuroscienze con l'acquisto di nuove attrezzature nonché il reclutamento di assegnisti di ricerca.

- 11)** Progetto PNC 0000001 D3 4 Health, - Piano nazionale per gli investimenti complementari al PNRR, finanziato dall'Unione europea – NextGenerationEU". Titolo del Progetto D3 FOR HEALTH - SPOKE 3 - Wearable technologies, sensors and biomarkers for care through Digital Twin approaches SPOKE 3 € 1.500.000,00

## **Attività scientifica del Responsabile – anno 2023**

### **Attività pregressa: sintesi delle principali linee di ricerca**

Numerose sono state le linee di ricerca portate avanti con successo dal personale del Centro di Neuroscienze. Vale citare tra le principali quelle relative agli studi di Risonanza Magnetica funzionale (connettistica, DTI, spettroscopia) e morfometrica, nonché quelli fatti con tecniche avanzate di Risonanza Magnetica nelle malattie neurodegenerative Parkinson, PSP, ALS, Charcot-marie-Tooth, MSA, FTD-ALS. Altre linee importanti di ricerca hanno riguardato la Sclerosi laterale amiotrofica (SLA) con la scoperta del *MRI tract profile*, indispensabile per la valutazione accurata e precoce del fascio piramidale che nella SLA è sempre danneggiato. Infine, vale ancora citare le ricerche condotte mediante l'uso della NIRS (near infrared spectroscopy) una tecnologia d'avanguardia per l'analisi del fenomeno BOLD cerebrale in soggetti in movimento.

Inoltre, sono stati effettuati numerosi protocolli di ricerca nel campo dei disordini del movimento, disordini cognitivi, epilessia, sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica.

I Disordini del movimento rappresentano il principale argomento di ricerca che include malattie frequenti e/o severe come la malattia di Parkinson (MP), la paralisi sopranucleare progressiva (PSP), l'atrofia multisistemica (MSA) la degenerazione corticobasale. In questo settore, gli studi principali hanno riguardato l'identificazione e la validazione di nuovi marcatori di imaging per la diagnosi precoce o addirittura preclinica di alcune di queste malattie. Le ricerche più rilevanti hanno consentito di identificare nuovi marcatori per la diagnosi precoce della PSP, sia del tipo Richardson (PSP-RS) che del sottotipo parkinsoniano (PSP-P). Il primo marcatore identificato (Magnetic Resonance Parkinsonism index, MRPI) già identificato dal nostro gruppo nel 2008 è stato testato in questi anni in pazienti con PSP-RS in fase precoce e in fase tardiva. I risultati ottenuti hanno dimostrato la notevole accuratezza di questo marcatore (>90%) nel differenziare i pazienti con PSP-RS, nello stadio possibile e probabile dalla malattia di Parkinson. MRPI è stato anche testato in soggetti con parkinsonismo indeterminato dimostrando la capacità di predire quali soggetti diventano PSP entro due anni di follow-up. Questa scoperta,

pubblicata su *Neurology* ha avuto risonanza internazionale per il grande interesse legato alla capacità del marcatore di predire l'evoluzione verso la PSP di pazienti con diagnosi incerta. Un'altra scoperta di grande rilevanza, anch'essa pubblicata su *Neurology* è stata effettuata nei pazienti con PSP-P, una forma di PSP clinicamente indistinguibile dalla malattia di Parkinson. In questi pazienti, l'uso di MRPI ha consentito di predire la comparsa della paralisi dello sguardo verticale due anni prima della sua manifestazione clinica. Questa evidenza è di grande significato clinico perchè offre la possibilità di diagnosticare con certezza la PSP-P almeno due anni prima della diagnosi clinica. Le ultime due scoperte riguardano la messa a punto di un nuovo tipo di marcatore, chiamato MRPI 2.0, un'evoluzione del primo tipo (MRPI) che si è rivelato più sensibile e accurato nel distinguere i pazienti con PSP-P da quelli affetti dalla malattia di Parkinson. La più importante scoperta con questo marcatore è stata quella che ha consentito di identificare tra i pazienti con malattia di Parkinson quelli che sviluppavano una PSP-P nell'ambito di un follow-up di 4 anni. Questa ricerca ha dimostrato che il 10% dei pazienti diagnosticati clinicamente come Parkinson sviluppano negli anni un sottotipo di PSP denominato PSP-P.

Entrambi questi studi sono stati condotti in collaborazione con i più importanti centri internazionali sui disordini del movimento. Questi risultati dimostrano come il nostro gruppo è riuscito a pubblicare ben 4 articoli nel 2020 su *Mov Disord*, la più importante rivista del mondo dei Disordini del Movimento così confermando l'importanza e l'innovatività delle nostre scoperte. Ancora un'altra scoperta legata alla collaborazione con un gruppo internazionale su marcatori di neuroimaging e umorali è stata pubblicata su *Park Rel Disord* 2020

Il nostro gruppo ha, inoltre, continuato le ricerche sui biomarkers utili per differenziare la malattia di Parkinson dai Parkinsonismi. Più in particolare, sono stati effettuati importanti studi sulla dimensione del 3 ventricolo che, anche sulla base di dati precedenti, appare aumentata nei parkinsonismi rispetto alla malattia di Parkinson. Per valutare in modo ottimale la dimensione del 3 ventricolo nei soggetti sani, è stata messa punto la misurazione manuale della larghezza del 3 ventricolo definendo in modo preciso le strutture cerebrali di riferimento che devono essere considerate per una corretta esposizione della slice in cui la larghezza del 3 ventricolo può essere misurata con affidabilità anche in misure ripetute. Su queste basi abbiamo investigato questa misura in una larga coorte di soggetti normali (98 soggetti), una coorte di pazienti con malattia di Parkinson (98 pazienti) e in una coorte di pazienti con paralisi sopranucleare progressiva (PSP). I risultati hanno dimostrato che i pazienti con PSP hanno un 3 ventricolo significativamente più largo

dei pazienti con PD e dei soggetti controllo. Per confermare questi dati e generalizzare i nostri risultati abbiamo ripetuto la misurazione della larghezza del 3 ventricolo in una coorte di soggetti normali (133), di pazienti con malattia di parkinson di insorgenza recente (82 de novo) e in una coorte di pazienti con PSP nelle fasi iniziali di malattia (76). Tutti questi dati sono stati acquisiti da una banca dati internazionale denominata PPMI (Parkinson Progressive Markers Iniziative). Questo studio ha avuto grande risalto perché la misurazione della larghezza del 3 ventricolo è una procedura semplice che può essere effettuata anche da un medico non specializzato in neuroradiologia in una situazione ambulatoriale. I risultati di questo studio sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista Movement Disorders, la più importante rivista sui disordini del movimento e tra le più prestigiose riviste al mondo di Neurologia.

Nello stesso anno è stato pubblicato un altro studio importante sull'idrocefalo normoteso, una malattia di difficile diagnosi caratterizzata da declino cognitivo, incontinenza urinaria e andatura traballante e a piccoli passi. L'idrocefalo normoteso si associa molto spesso con i segni clinici di Parkinsonismo. Al momento attuale non si sa se si tratta di una comorbidità o invece di un parkinsonismo secondario. Il nostro studio dimostra che il DaT scan, la scintigrafia cerebrale necessaria per dimostrare il danno dopaminergico nella malattia di Parkinson e nei Parkinsonismi, che è usualmente alterato nei pazienti con idrocefalo normoteso ritorna normale dopo l'intervento di shunt che riporta i ventricoli cerebrali nelle condizioni normali, così dimostrando che il parkinsonismo associato all'idrocefalo è secondario alla dilatazione ventricolare. Queste scoperte sono state pubblicate sulla rivista Movement Disorders.

Nello stesso periodo abbiamo condotto uno studio importante sull'idrocefalo normoteso, mediante l'uso di trattografia in RM che ha messo in evidenza un'alterazione del fascio piramidale che risulta compresso e che questa alterazione è caratteristica di questa malattia differenziandola dai pazienti con PSP e soggetti controllo. Questi risultati sono stati pubblicati sulla rivista Neuroimage: Clin, un'importante rivista di neuroimmagini. Ancora un altro studio di RM che è stato condotto in pazienti con idrocefalo normoteso ha dimostrato che la DTI del corpo calloso consente di discriminare idrocefalo dalla PSP e dalla malattia di Alzheimer la variante comportamentale della demenza fronto-temporale, un'importante causa di declino cognitivo nei soggetti adulti. Questo studio, pubblicato sull'importante rivista americana JAMA Netw Open ha dimostrato che MRPI, un biomarker scoperto dal mio gruppo nel 2008, era importante in quanto consentiva la rilevazione

dei partecipanti con patologia 4R, una tauopatia caratteristica della PSP. Sempre nel 2021 sono stati pubblicati importanti articoli sul tremore di riposo, il disturbo più caratteristico della malattia di Parkinson. In particolare, uno studio pubblicato sulla prestigiosa rivista Movement Disorders ha dimostrato che il pattern del tremore di riposo è in grado di predire il risultato del DaT scan nei pazienti con questo disturbo, consentendo così di fare la corretta diagnosi anche in assenza di Dat scan (una procedura costosa e non disponibile in tutti gli ospedali). Un altro studio di grande importanza pubblicato sulla rivista Diagnostics ha consentito di sviluppare e validare un piccolo strumento, indossabile capace di classificare il pattern del tremore di riposo consentendo di effettuare la diagnosi corretta in ambulatorio senza la necessità di ricorrere all'esame elettromiografico che richiede la presenza di medici specialisti per visualizzare le caratteristiche elettrofisiologiche del tremore di riposo. Queste ricerche hanno condotto a una Review sui devices indossabili per la rilevazione delle caratteristiche elettrofisiologiche del tremore pubblicata su Frontiers Neurology.

Sempre nel 2021 abbiamo pubblicato altri studi sulla genetica dei Parkinsonismi e sull'importanza dei miRNA nella classificazione diagnostica di pazienti con malattia di Parkinsons e Parkinsonismi degenerativi.

Queste scoperte nel loro insieme dimostrano l'importanza dei biomarcatori per supportare la diagnosi clinica anche in fase precoce e predire la comparsa di una data malattia. Si tratta di evidenze molto rilevanti perché consentiranno il trattamento precoce e forse neuroprotettivo di malattie oggi incurabili.

Altri studi ancora in corso ha già dimostrato la possibilità di fornire un'analisi quantitativa della captazione di fluorodopa nei nuclei della base. E' un risultato preliminare ma di grande rilevanza per la diagnosi e gli studi sulla malattia di Parkinson e Parkinsonismi perché consente di passare dall'analisi qualitativa della captazione di fluorodopa a quella quantitativa ben più precisa, obiettiva e affidabile. Lo studio ancora in corso ha richiesto la messa a punto della sintesi della fluorodopa, un isotopo non facilmente reperibile in Calabria.

Molte di questi studi sono stati fatti coordinando un gruppo internazionale di ricercatori molto esperti in disordini del movimento.

L'attività scientifica svolta nel 2022 ha riguardato diverse linee di ricerca in parte innovative in parte continuazione di studi già in precedenza avviati. Queste linee hanno riguardato a) l'idrocefalo normoteso, un'importante sindrome progressiva caratterizzata da declino cognitivo, incontinenza urinaria e disturbi dell'andatura con decorso progressivo e invalidante in mancanza di adeguato riconoscimento

diagnostico e trattamento chirurgico, b) il disturbo del comportamento in sonno REM (RBD), un sintomo estremamente importante perché considerato un fattore di rischio importante per lo sviluppo della malattia di Parkinson e c) i disordini del movimento tra cui il tremore essenziale, la malattia di Parkinson e la paralisi sopranucleare progressiva.

Quasi tutti gli studi sono stati focalizzati sull'identificazione di nuovi biomarcatori, necessari per la diagnosi precoce di queste malattie che ha un impatto enorme sulle strategie terapeutiche innovative.

### 1) Idrocefalo normoteso

L'attività di ricerca nel 2022 ha riguardato le stesse linee di ricerca degli anni precedenti che sono state ulteriormente sviluppate e implementate con risultati decisamente nuovi e interessanti che sono stati pubblicati sulla più prestigiosa rivista internazionale.

Una linea di ricerca ha riguardato l'ulteriore caratterizzazione dell'idrocefalo normoteso, una sindrome molto complessa e di difficile diagnostica clinica che necessita di un'accurata diagnosi per poter procedere all'intervento chirurgico di shunt che è indispensabile nei pazienti per assicurare il miglioramento della qualità della vita. Questa ricerca ha riguardato la caratterizzazione dell'idrocefalo normoteso e la messa a punto di un metodo di machine learning per differenziare i pazienti con questa sindrome dai pazienti con paralisi sopranucleare progressiva (PSP), una malattia neurodegenerativa che ha molti sintomi e aspetti radiologici in comune con l'idrocefalo che rendono la diagnosi differenziale problematica. I risultati di questo studio dimostrano che è possibile usando il machine learning dei dati relativi alla corteccia cerebrale ottenuti con segmentazione da *freemurfer* separare con notevole accuratezza (AUC 95%) i pazienti con idrocefalo normoteso da quelli con paralisi sopranucleare progressiva. Questi risultati sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista *Park. Rel. Disord.* (2022 Oct; 103:7-14. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.08.007). Un secondo studio sull'idrocefalo normoteso ha dimostrato che alcuni pazienti con dilatazione ventricolare dovuta alla paralisi sopranucleare progressiva presentano le stesse caratteristiche radiologiche dell'idrocefalo normoteso. Questi risultati sono di estrema importanza per identificare questi pazienti ed evitare l'intervento di shunt che potrebbe provocare drammatiche conseguenze in pazienti con PSP e dilatazione ventricolare. I risultati di questo studio sono stati pubblicati su *Neurol Sci.* (2022 Mar;43(3):1783-1790. doi: 10.1007/s10072-021-05594-4. Epub 2021 Sep 9.). Un terzo studio sull'idrocefalo normoteso ha riguardato l'identificazione di un nuovo potente biomarker mediante l'uso della Risonanza Magnetica in diffusione (DTI)

per distinguere questa sindrome dalla malattia di Alzheimer e dalla PSP. I risultati ottenuti sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista *J Neurol.* (2022 Apr;269(4): 1978-1988.doi: 10.1007/s00415-021-10762-9. Epub 2021 Aug 24.). L'ultimo studio sull'idrocefalo normoteso ha riguardato l'uso del ciclo di recupero del blink reflex, un'indagine di facile esecuzione e di basso costo, per differenziare i pazienti con questa malattia dai soggetti sani anziani. I risultati ottenuti dimostrano che l'incremento di ampiezza del ciclo di recupero del blink reflex a ISI di 100-300 ms differenzia con alta significatività i pazienti con idrocefalo dai soggetti anziani normali. Questi dati forniscono un nuovo e potente marcatore di basso costo utile per la diagnosi differenziale tra idrocefalo normoteso e popolazione anziana. Questi risultati sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista internazionale *J Neurol.* (2022 Feb;269(2):1007-1012 doi: 10.1007/s00415-021-10687-3. Epub 2021 Jul 2).

L'attività svolta nel 2022 ha riguardato il disturbo del comportamento in sonno REM (REM Behavioral Disorder, RBD)

### 2) Disturbo del comportamento in sonno REM

Un'altra importante linea di ricerca ha riguardato l'identificazione automatica del disturbo del comportamento in sonno REM (RBD) mediante l'uso di modelli di machine learning basati sull'algoritmo Random Forest e su quello denominato X-boosting. Questi risultati rappresentano un importante passo in avanti per l'identificazione ambulatoriale del RBD mediante l'uso di modelli di intelligenza artificiale. Questi risultati sono stati pubblicati sulla rivista internazionale *Diagnostics* (Basel) 2022 Nov 4;12(11):2689.doi: 10.3390/diagnostics 12112689).

### 3) Tremore essenziale

Altri studi hanno riguardato lo sviluppo di nuove conoscenze sul tremore essenziale (TE), una malattia spesso familiare che interessa il 10% della popolazione e che comporta notevole sofferenza del paziente nell'esecuzione degli atti comuni della vita quotidiana, come mangiare, vestirsi, scrivere, lavarsi. Le nuove conoscenze su questa importante e diffusa malattia permetteranno di sviluppare nuove strategie terapeutiche per ridurre o eliminare i sintomi fastidiosi e a volte invalidanti. Uno studio in particolare ha rilevato tramite il machine learning nuove caratteristiche di connettività funzionale del tremore essenziale aprendo la via allo sviluppo di nuovi marcatori indispensabile per una diagnosi precisa e precoce di questa malattia. I risultati di questo studio sono stati pubblicati sulla rivista *Neurol. Sci.* (2023 Jan; 44(1): 199-207.doi: 10.1007/s10072-022-06400-5. Epub 2022 Sep 20). Un ulteriore studio sul TE ha riguardato la valutazione del danno

cerebellare in questo tipo di tremore focalizzando l'attenzione su un confronto tra due diversi sottotipi di TE: il tremore essenziale classico e il tremore essenziale plus. Questo studio ha dimostrato che i due tipi di tremore, pur avendo sintomi diversi, hanno un simile coinvolgimento del cervelletto aprendo una nuova frontiera per la comprensione fisiopatologica di questa importante sindrome. I risultati di questo studio sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista internazionale *J Neurol.* (2022 Nov;269(11): 6029-6035.doi: 10.1007/s00415-022-11291-9. Epub 2022 Jul 19). Un terzo studio sul TE ha investigato il profilo cognitivo di questi pazienti dimostrando che una disfunzione cognitiva che coinvolgeva la memoria, la funzione esecutiva e i domini del linguaggio. I risultati ottenuti in questo studio aprono la strada a nuove terapie farmacologiche del tremore essenziale che comprendono farmaci usati per la malattia di Alzheimer e altri disordini cognitivi come gli antagonisti non competitivi dei recettori NMDA per l'acido glutammico e gli inibitori a livello centrale delle acetilcolinoesterasi. I risultati di questo studio sono stati pubblicati sulla rivista *Neurol. Sci.* (2022 Aug;43(8):4811-4820. doi: 10.1007/s10072-022-06045-4. Epub 2022 May 5). Un ultimo studio sul tremore ha riguardato l'identificazione di nuovi marcatori in grado di differenziare il tremore a riposo della malattia di Parkinson dal tremore a riposo presente nel Tremore essenziale plus, una sindrome che assomiglia alla malattia di Parkinson ma che è caratterizzata dalla integrità dei neuroni dopaminergici nigro striatali. Questo studio ha dimostrato che il miglior marcatore per differenziare i due tipi di tremore di riposo è il pattern (o fase) del tremore che si presenta alternante nel tremore parkinsoniano e sincrono nel tremore di riposo associato al tremore essenziale. Questi risultati pubblicati sulla rivista *Neurol. Sci.* (20 Jun;43(6):3621-36. doi: 10.1007/s10072-022-05885-4. Epub 2022 Jan 15) sono importanti per la diagnosi differenziale di queste due malattie che spesso presenta enormi difficoltà specialmente nelle fasi iniziali, in assenza di indagini strumentali costose e complesse come il DAT scan.

#### 4) *Malattia di Parkinson e Parkinsonismi*

La malattia di Parkinson e i Parkinsonismi, con particolare riferimento alla PSP, sono stati oggetto di numerose linee di ricerca di grande interesse i cui risultati sono stati pubblicati su prestigiose riviste internazionali.

Uno studio pubblicato sulla prestigiosa rivista *NPJ Parkinsons Dis* (2022 Sep 28; 8(1): 122.doi: 10.1038/s41531-022-00385-w) ha riguardato la valutazione della connettività funzionale del circuito sensorimotorio cortico-sottocorticale dimostrando che la modulazione di tale attività è legata alla denervazione dopaminergica striatale caratteristica della malattia di Parkinson. Un secondo importante studio pubblicato sulla rivista *J Neurol* (2022 Nov;269(11):5926-5933. doi: 10.1007/s00415-022-11259-9. Epub

2022 Jul 6) ha riguardato lo studio della connettività strutturale nel circuito motorio dei pazienti con SWEDD (*scan without evidence of dopaminergic deficit*), cioè di pazienti che presentano i sintomi clinici della malattia di Parkinson senza però presentare il danno dopaminergico striatale. I risultati di questa ricerca dimostrano il SWEDD è una sindrome eterogenea che presenta un coinvolgimento di differenti circuiti neuronali come il cerebello-talamo-corticale e il nigro striatale che spiegano la eterogeneità della sintomatologia clinica composta da sintomi caratteristici del Parkinson e sintomi tipici dei tremori non parkinsoniani. Uno studio successivo pubblicato sulla rivista *Brain Imaging Behav* (2022 Oct;16(5):2188-2198. doi: 10.1007/s11682-022-00688-9. Epub 2022 May 2) ha dimostrato che esiste la possibilità di differenziare i pazienti con SWEDD da quelli con malattia di Parkinson utilizzando procedure di intelligenza artificiale anche in assenza di dati di imaging caratteristici come il Dat scan.

Un'altra linea di ricerca di grande interesse e prospettiva ha riguardato la diagnosi differenziale tra Parkinson e Parkinsonismi come la PSP. Queste due malattie neurodegenerative presentano molti sintomi in comune e, specie nelle fasi precoci di malattia, la diagnosi differenziale è molto indaginosa e spesso non conclusiva. Queste difficoltà sono ancora più marcate nella diagnosi differenziale tra PSP-parkinsoniana (PSP-P) e malattia di Parkinson perché queste due forme presentano davvero notevole somiglianza clinica. L'uso delle neuroimmagini ha notevolmente migliorato la capacità diagnostica ma ancora molto deve essere fatto specie nella diagnosi tra PSP-P e malattia di Parkinson. Un nostro studio recente pubblicato sulla più prestigiosa rivista internazionale dei Disordini del movimento *Mov Disord* (2022 Jun;37(6):1272-1281. doi: 10.1002/mds.28992. Epub 2022 Apr 11) ha messo a punto un nuovo e accurato biomarker per differenziare la PSP-P dalla malattia di Parkinson. Sempre nello stesso periodo abbiamo pubblicato una review importante e esaustiva sui vantaggi delle misure planimetriche in Risonanza Magnetica per differenziare il Parkinson dalla PSP *Brain Sci* (2022 Jul 20;12(7): 949.doi: 10.3390/brainsci12070949). Un ulteriore studi in collaborazione con un gruppo di ricercatori internazionali ha confermato l'uso del MRPI, un biomarcatore scoperto dal nostro gruppo di ricerca, per differenziare la PSP da altre malattie neurodegenerative con simili profili clinici. Questi risultati sono stati pubblicati sulla prestigiosa rivista *JAMA Netw Open* (2022 Apr 1;5(4):e229588. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.9588).

## Attività scientifica del Responsabile svolta nel 2023

L'attività scientifica nel corso del 2023 è stata svolta su temi di ricerca già affrontati negli anni precedenti che riguardano i parkinsonismi degenerativi e il tremore essenziale.

### 1. Malattia di Parkinson e Parkinsonismi

Nel corso di questo anno la più importante linea di ricerca in questo ambito è stata lo studio dell'instabilità posturale, un disturbo comune nelle malattie neurodegenerative che è causa di grave disabilità e morte. Infatti, le conseguenze più comuni dell'instabilità posturale sono le cadute improvvise spesso causa di fratture gravi agli arti superiori e inferiori cui consegue di solito un peggioramento della capacità deambulatoria e perfino nei casi avanzati l'assistenza con carrozzina e l'allettamento.

L'instabilità posturale con le cadute è una delle principali cause di disabilità e morte dei soggetti anziani e la principale causa di morte nei pazienti con malattie neurodegenerative come la paralisi sopranucleare progressiva, l'atrofia multisistemica, la degenerazione corticobasale e la malattia di Parkinson.

Al momento attuale non si conosce il meccanismo fisiopatologico alla base dell'instabilità posturale né le aree cerebrali coinvolte nella genesi di questo grave disturbo. Questa linea di ricerca ha preso in esame sia l'instabilità posturale della malattia di Parkinson che quella tipica della paralisi sopranucleare progressiva.

Lo scopo principale di questi studi è stato quello di identificare le aree cerebrali coinvolte nell'instabilità posturale per elucidare i meccanismi fisiopatologici alla base di questo disturbo al fine di sviluppare nuove strategie terapeutiche sia farmacologiche che riabilitative.

La prima ricerca in questo settore ha riguardato la malattia di Parkinson. Come è noto, il Parkinson presenta due sottotipi principali: la forma tremorigena, poco sensibile alla terapia con levodopa ma ad andamento tendenzialmente benigno e la forma bradicinetico-rigida più sensibile alle terapie con farmaci dopaminergici ma caratterizzata da gravi disturbi con l'instabilità posturale. Questo secondo tipo di malattia di Parkinson viene definito con l'acronimo PIGD (postural instability gait

disorders) proprio a sottolineare l'importanza di questi sintomi assiali nella prognosi della malattia di Parkinson.

Il primo lavoro pubblicato sulla prestigiosa rivista *J Neurol* nel 2023 (*Neuroimaging correlates of postural instability in Parkinson's disease. Quattrone A, Calomino C, Sarica A, Caligiuri ME, Bianco MG, Vescio B, Arcuri PP, Buonocore J, De Maria M, Vaccaro MG, Quattrone A. J Neurol. 2023; doi: 10.1007/s00415-023-12136-9. Online ahead of print*) ha comparato usando la VBM in RM un gruppo di pazienti con malattia di Parkinson con instabilità posturale con un gruppo di parkinsoniani senza instabilità posturale. I risultati ottenuti dimostrano che i parkinsoniani con instabilità posturale differiscono da quelli senza questo disturbo in quanto presentano un'alterazione del giro frontale inferiore che, grazie a questo studio, viene identificato come l'area cerebrale più importante per lo sviluppo di instabilità posturale nella malattia di Parkinson. Queste ricerche aprono la strada a future strategie terapeutiche, come per esempio l'uso della TMS nel trattamento di questo grave sintomo.

La seconda ricerca sull'instabilità posturale è stata effettuata nei pazienti affetti da Paralisi sopranucleare progressiva che è la malattia in cui l'instabilità posturale rappresenta il sintomo cardine ed è causa di gravi cadute con disabilità severa che spesso conduce alla morte dei pazienti. Questa ricerca (*Neuroimaging correlates of postural instability in Progressive Supranuclear Palsy (Camilla Calomino<sup>1</sup>, Andrea Quattrone, Alessia Sarica, Maria Giovanna Bianco, Federica Aracri, Marida De Maria, Jolanda Buonocore, Maria Grazia Vaccaro, Basilio Vescio, Aldo Quattrone. Parkinsonism Relat Disord 2023; Aug;113:10576, doi 10.1016/j.parkreldis.2023.105768. Epub 2023 Jul 19)*) condotta mediante l'uso della RM 3T e della VBM (Voxel-Based Morphometry) in un campione numeroso di soggetti con PSP ha confermato l'importanza del giro frontale inferiore come sede principale delle alterazioni corticali che si associano alla comparsa di instabilità posturale.

Un altro importante lavoro sulla paralisi sopranucleare progressiva, pubblicato sulla prestigiosa rivista *J Neurol* (IF: 6.0) nel 2023 (*Differentiating between common PSP phenotypes using structural MRI: a machine learning study. Andrea Quattrone, Alessia Sarica, Jolanda Buonocore, Maurizio Morelli, Maria Giovanna Bianco, Camilla Calomino, Federica Aracri, Marida De Maria, Basilio Vescio, Maria Grazia Vaccaro, Aldo Quattrone J Neurol. 2023*

*Nov;270(11):5502-5515. doi: 10.1007/s00415-023-11892-y. Epub 2023 Jul 2*) ha riguardato l'uso del machine learning in RM3T per differenziare le due forme principali di PSP: la forma di Richardson (PSP-RS) e la forma PSP-parkinsoniana (PSP-P). la diagnosi differenziale tra questi due sottotipi è estremamente difficile clinicamente in quanto molti disturbi come il deficit oculomotorio verticale e l'instabilità posturale si sovrappongono. Differenziare PSP-RS dalla forma di PSP-P è tuttavia estremamente importante in quanto questi due tipi hanno prognosi diverse con la forma RS molto più severa e disabilitante della forma PSP-P. Questo studio ha permesso di differenziare la forma RS dalla forma P con un'accuratezza estremamente elevata (AUC 0.93) che consente al clinico di programmare strategie terapeutiche e riabilitative individualizzate.

## 2. Tremore Essenziale

La seconda linea di ricerca, che ha continuato gli studi precedenti, è stata focalizzata sul Tremore essenziale, una delle malattie neurodegenerative più frequenti (colpisce quasi il 10% della popolazione). Pur non essendo una malattia grave con prognosi severa o infausta, come la paralisi sopranucleare progressiva, il tremore essenziale comporta una rilevante disabilità in quanto compromette, spesso gravemente, la qualità della vita quotidiana. I pazienti con tremore essenziale, infatti, presentano notevoli limitazioni in atti della vita quotidiana come farsi la barba, mangiare, bere e vestirsi per la presenza di un tremore posturale e d'azione che compromette la precisione dei movimenti.

Un primo studio (*Cortical involvement in essential tremor with and without rest tremor: a machine learning study* Maria Giovanna Bianco, Andrea Quattrone, Alessia Sarica, Federica Aracri Camilla Calomino, Maria Eugenia Caligiur, Fabiana Novellino<sup>1</sup>, Rita Nisticò, Jolanda Buonocore, Marianna Crasà, Maria Grazia Vaccaro, Aldo Quattrone. *J Neurol* 2023 Aug;270(8):4004-4012. doi: 10.1007/s00415-023-11747-6. Epub 2023 May 5) è stato condotto con l'uso della tecnica del Machine learning per differenziare i due tipi principali di Tremore essenziale: il primo caratterizzato da tremore posturale e cinetico e il secondo caratterizzato anche dalla presenza del tremore di riposo, un sintomo tipico della malattia di Parkinson. L'uso del machine learning in RM 3T ha permesso di distinguere i due tipi di tremore, clinicamente molto simili, con un'accuratezza

elevata (AUC 0.86). Il nostro studio ha anche dimostrato un maggiore coinvolgimento delle aree fronto-temporali nei pazienti con tremore essenziale con riposo probabilmente legato al danno cognitivo presente in questi pazienti.

Un secondo studio che rappresenta una grande novità nell'ambito degli strumenti medici disponibili sul mercato per la diagnosi di tremore essenziale è stato pubblicato su Bioengineering nel 2023 (*Development of a new wearable Device for the characterization of hand tremor. Vescio B, De Maria M, Crasà M, Nisticò R, Calomino C, Aracri F, Quattrone A, Quattrone A. Bioengineering 2023; 30:1025*) Questo studio è stato focalizzato sullo sviluppo di un nuovo device capace di rilevare non solo la presenza di tremore ma di identificare il pattern del tremore, una caratteristica elettrofisiologica estremamente importante per determinare la natura del tremore e cioè se di tipo parkinsoniano (DAT positivo) o non parkinsoniano (DAT negativo). Questo device estremamente piccolo e facilmente indossabile consente di distinguere i due tipi di tremore senza ricorrere al DAT scan, una metodica scintigrafica complessa e costosa disponibile solo in Ospedali di grandi dimensioni e all'avanguardia diagnostica. Si tratta di una ricerca di grande interesse che è alla base di un prossimo studio internazionale che prevede la partecipazione di Centri neurologici in Germania, UK e Spagna a cui sarà fornito il nostro device per la validazione su coorti indipendenti internazionali.

Nel caso di validazione positiva, il nostro device, già brevettato (concessione 11/09/2023 N. 102021000019793), consentirà alle regioni europee e ai Paesi meno sviluppati di ottenere facilmente la diagnosi differenziale tra tremore parkinsoniano e non parkinsoniano senza l'uso del DAT scan con notevole risparmio di tempo e di risorse economiche.

### 3. Altre linee di ricerca

Altre linee di ricerca hanno riguardato la malattia di Charcot-Marie-Tooth, una malattia geneticamente determinata che provoca un grave danno dei nervi periferici, specie degli arti inferiori, con importanti conseguenze sulla capacità deambulatoria e, nei casi più gravi, sull'autonomia dei pazienti che nelle fasi finali spesso sono costretti all'uso di appoggio o della carrozzina per deambulare in modo autonomo. Su questa malattia sono stati fatti molti studi a cui abbiamo partecipato e, al momento, facciamo parte del Registro Nazionale della Charcot-Marie-Tooth. Il gruppo di studio di cui siamo parte attiva ha prodotto 3 lavori nel 2023 (2 pubblicati su Eur Neurology e 1 su J Neurology) su vari aspetti della malattia. Dallo

spettro clinico alla valutazione della fatica e, infine, allo studio della sonnolenza diurna in questa malattia genetica. Gli studi contribuiscono in modo sostanziale alla conoscenza di questa malattia al momento incurabile su cui è importante conoscere nel dettaglio la prognosi e l'impatto sulla qualità della vita quotidiana.

Altri studi hanno riguardato l'identificazione di mutazioni nel gene ANXA 1 nei pazienti italiani con malattia di Parkinson ad esordio precoce. Anche in questo caso si tratta di studi innovativi nel Parkinson giovanile che a differenza di quello insorgente in tarda età ha una forte componente ereditaria prevalentemente di tipo recessivo.

## Pubblicazioni 2023

1. Neuroimaging correlates of postural instability in Parkinson's disease. Quattrone A, Calomino C, Sarica A, Caligiuri ME, Bianco MG, Vescio B, Arcuri PP, Buonocore J, De Maria M, Vaccaro MG, **Quattrone A**. *J Neurol*. 2023; doi: 10.1007/s00415-023-12136-9. Online ahead of print
2. Explainability of random survival forest in predicting conversion risk from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Sarica A, Aracri F, Bianco MG, Arcuri F, Quattrone A, **Quattrone A**, Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative. *Brain Inform*. 2023; 18; 10(1):31 doi 10.1186/s40708-023-0211-w
3. Accurate measurement of magnetic resonance parkinsonism index by a fully automatic and deep learning quantification profile. Quattrone A, Nirgo S, Bianco MG, Augimeri A, **Quattrone A**. *Eur Radiol* 2023; 343:8854-8855
4. A Reflexion on motor overflow, mirror phenomena, synkinesia and entrainment. Quattrone A, Latorre A, Magrinelli F, Mulroy E, Rajan R, Neo RJ, **Quattrone A**, Rothwell JC, Bhatia KP. *Mov Disord Clin Pract* 2023; 9:1243-1252.
5. Development of a new wearable Device for the characterization of hand tremor. Vescio B, De Maria M, Crasà M, Nisticò R, Calomino C, Aracri F, Quattrone A, **Quattrone A**. *Bioengineering* 2023; 30:1025
6. Daytime sleepiness and sleep quality in Charcot-Marie-tooth disease. Bellofatto M, Gentile L, Bertini A, Tramacere I, Manganeli F, Fabrizui GM, Schenone A, Santoro L, Cavallaro T, Grandis M, Previtali SC, Scarlato M, Allegri I, Padua L, Pazzaglia C, Villani F, Cavalca E, Saveri P, **Quattrone A**, Valentino P, Tozza S, Russo M, Mazzeo A, Vita G, Piacentini S, Didato G, Pisciotta C, Pareyson D. *J neurol* 2023; 270:5561-5568
7. Differentiating between common PSP phenotypes using structural MRI: a machine learning study Andrea Quattrone<sup>1</sup>, Alessia Sarica<sup>2</sup>, Jolanda Buonocore, Maurizio Morelli, Maria Giovanna Bianco, Camilla Calomino, Federica Aracri<sup>2</sup>, Marida De Maria, Basilio Vescio, Maria Grazia Vaccaro<sup>2</sup>, **Aldo Quattrone** *J Neurol*. 2023 Nov;270(11):5502-5515. doi: 10.1007/s00415-023-11892-y. Epub 2023 Jul 2

8. Neuroimaging correlates of postural instability in Progressive Supranuclear Palsy  
Camilla Calomino, Andrea Quattrone, Alessia Sarica Maria Giovanna Bianco Federica Aracri, Marida De Maria, Jolanda Buonocore, Maria Grazia Vaccaro, Basilio Vescio, **Aldo Quattrone** *Parkinsonism Relat Disord* 2023; Aug:113:10576 doi 10.1016/j.parkreldis.2023.105768. Epub 2023 Jul 19
9. Assessing of the Italian version of the Memory Strategy Test (TMS) in people with Parkinson disease: a preliminary descriptive psychometric study  
Maria Grazia Vaccaro <sup>#1</sup>, Luca Pullano <sup>#2</sup>, Silvia Canino <sup>2</sup>, Massimiliano Pastore <sup>3</sup>, Alessia Sarica <sup>4</sup>, Andrea Quattrone <sup>4</sup>, Sara Margarida Fernandes <sup>5</sup>, Filippo Migliorini <sup>6</sup>, Fernando Maestu <sup>7,8</sup>, **Aldo Quattrone** <sup>4</sup> *Neurol Sci* 2023 Nov;44(11):3895-3903 doi: 10.1007/s10072-023-06906-6. Epub 2023 Jun 24.
10. Color Vision has a Place beside Magnetic Resonance Imaging as a Biological Marker to Identify Normal-Pressure Hydrocephalus  
Anna Piro <sup>1</sup>, Daniel La Rosa <sup>2</sup>, Andrea Quattrone <sup>3</sup>, **Aldo Quattrone** <sup>1</sup> *J Integr Neurosc* 2023 Apr 23;22(3):54. doi: 10.31083/j.jin220305
11. Clinical spectrum and frequency of Charcot-Marie-Tooth disease in Italy: Data from the National CMT Registry  
Chiara Pisciotta <sup>1</sup>, Alessandro Bertini <sup>1</sup>, Irene Tramacere <sup>1</sup>, Fiore Manganelli <sup>2</sup>, Gian Maria Fabrizi <sup>3</sup>, Angelo Schenone <sup>4,5</sup>, Stefano Tozza <sup>2</sup>, Tiziana Cavallaro <sup>3</sup>, Federica Taioli <sup>3</sup>, Moreno Ferrarini <sup>3</sup>, Marina Grandis <sup>4,5</sup>, Emilia Bellone <sup>4,5</sup>, Paola Mandich <sup>4,5</sup>, Stefano C Previtali <sup>6</sup>, Yuri Falzone <sup>6</sup>, Isabella Allegri <sup>7</sup>, Luca Padua <sup>8,9</sup>, Costanza Pazzaglia <sup>9</sup>, **Aldo Quattrone** <sup>10</sup>, Paola Valentino <sup>10</sup>, Luca Gentile <sup>11</sup>, Massimo Russo <sup>11</sup>, Daniela Calabrese <sup>1</sup>, Isabella Moroni <sup>1</sup>, Emanuela Pagliano <sup>1</sup>, Paola Saveri <sup>1</sup>, Stefania Magri <sup>1</sup>, Silvia Baratta <sup>1</sup>, Franco Taroni <sup>1</sup>, Anna Mazzeo <sup>11</sup>, Lucio Santoro <sup>2</sup>, Giuseppe Vita <sup>11</sup>, Davide Pareyson <sup>1</sup>; Italian CMT Network. *Eur J Neurol* 2023 Aug;30(8):2461-2470. doi: 10.1111/ene.15860. Epub 2023 May 26
12. Cortical involvement in essential tremor with and without rest tremor: a machine learning study  
Maria Giovanna Bianco <sup>#1</sup>, Andrea Quattrone <sup>#2</sup>, Alessia Sarica <sup>1</sup>, Federica Aracri <sup>1</sup>, Camilla Calomino <sup>1</sup>, Maria Eugenia Caligiuri <sup>1</sup>, Fabiana Novellino <sup>1</sup>, Rita Nisticò <sup>1</sup>, Jolanda Buonocore <sup>2</sup>, Marianna Crasà <sup>1</sup>, Maria Grazia Vaccaro <sup>1</sup>, Aldo Quattrone <sup>3</sup> *J Neurol* 2023 Aug;270(8):4004-4012. doi: 10.1007/s00415-023-11747-6. Epub 2023 May 5

13. The Spread of SARS-CoV-2 Omicron Variant in CALABRIA: A Spatio-Temporal Report of Viral Genome Evolution

Claudia Veneziano<sup>1,2</sup>, Nadia Marascio<sup>3</sup>, Carmela De Marco<sup>1,2</sup>, Barbara Quaresima<sup>1,2</sup>, Flavia Biamonte<sup>1,2</sup>, Enrico Maria Trecarichi<sup>4,5</sup>, Gianluca Santamaria<sup>1</sup>, Angela Quirino<sup>3,5</sup>, Daniele Torella<sup>1,5</sup>, **Aldo Quattrone**<sup>6</sup>, Giovanni Matera<sup>3,5</sup>, Carlo Torti<sup>4,5</sup>, Caterina De Filippo<sup>5</sup>, Francesco Saverio Costanzo<sup>1,2,5</sup>, Giuseppe Viglietto<sup>1,5</sup> *Viruses* 2023 Jan 31;15(2):408. doi: 10.3390/v15020408

14. ANXA1 mutation analysis in Italian patients with early onset PD

Monica Gagliardi<sup>1</sup>, Radha Procopio<sup>2</sup>, Mariagrazia Talarico<sup>2</sup>, Andrea Quattrone<sup>2</sup>, Gennarina Arabia<sup>2</sup>, Maurizio Morelli<sup>2</sup>, Marco D'Amelio<sup>3</sup>, Donatella Malanga<sup>4</sup>, Giuseppe Bonapace<sup>5</sup>, **Aldo Quattrone**<sup>6</sup>, Grazia Annesi<sup>7</sup> *Neurobiol Aging* 2023 May;125:123-124 doi 10.1016/j.neurobiolaging.2023.01.014. Epub 2023 Jan 29.

15. Frequency, entity and determinants of fatigue in Charcot-Marie-Tooth disease

Marta Bellofatto<sup>1</sup>, Alessandro Bertini<sup>1</sup>, Irene Tramacere<sup>2</sup>, Fiore Manganelli<sup>3</sup>, Gian Maria Fabrizi<sup>4</sup>, Angelo Schenone<sup>5,6</sup>, Lucio Santoro<sup>3</sup>, Tiziana Cavallaro<sup>4</sup>, Marina Grandis<sup>5,6</sup>, Stefano C Previtali<sup>7</sup>, Yuri Falzone<sup>7</sup>, Isabella Allegri<sup>8</sup>, Luca Padua<sup>9,10</sup>, Costanza Pazzaglia<sup>10</sup>, Daniela Calabrese<sup>1</sup>, Paola Saveri<sup>1</sup>, **Aldo Quattrone**<sup>11</sup>, Paola Valentino<sup>12</sup>, Stefano Tozza<sup>3</sup>, Luca Gentile<sup>13</sup>, Massimo Russo<sup>13</sup>, Anna Mazzeo<sup>13</sup>, Giuseppe Vita<sup>13</sup>, Sylvie Piacentini<sup>14</sup>, Chiara Pisciotta<sup>1</sup>, Davide Pareyson<sup>1</sup>; Italian CMT Network *Eur J Neurol* 2023 Mar;30(3):710-718. doi: 10.1111/ene.15643. Epub 2022 Dec 2

16. Challenging functional connectivity data: machine learning application on essential tremor recognition

Valeria Saccà<sup>#1,2</sup>, Fabiana Novellino<sup>#3,4,5</sup>, Maria Salsone<sup>6,7</sup>, Maurice Abou Jaoude<sup>2</sup>, Andrea Quattrone<sup>8,9</sup>, Carmelina Chiriaco<sup>8</sup>, José L M Madrigal<sup>10,11</sup>, **Aldo Quattrone**<sup>12,13</sup> *Neurol Sci* 2023 Jan;44(1):199-207. doi: 10.1007/s10072-022-06400-5. Epub 2022 Sep 20

17. Anxiety and depression in Charcot-Marie-Tooth disease: data from the Italian CMT national registry

Marta Bellofatto<sup>1</sup>, Alessandro Bertini<sup>2</sup>, Irene Tramacere<sup>3</sup>, Fiore Manganelli<sup>4</sup>, Gian Maria Fabrizi<sup>5</sup>, Angelo Schenone<sup>6,7</sup>, Lucio Santoro<sup>4</sup>, Tiziana Cavallaro<sup>5</sup>, Marina Grandis<sup>6,7</sup>, Stefano C Previtali<sup>8</sup>, Isabella Allegri<sup>9</sup>, Luca Padua<sup>10,11</sup>, Costanza Pazzaglia<sup>11</sup>, Daniela Calabrese<sup>2</sup>, Paola Saveri<sup>2</sup>, **Aldo Quattrone**<sup>12</sup>, Paola Valentino<sup>13</sup>, Stefano Tozza<sup>4</sup>, Luca Gentile<sup>14</sup>, Massimo Russo<sup>14</sup>, Anna Mazzeo<sup>14</sup>, Giuseppe Vita<sup>14</sup>, Sylvie Piacentini<sup>15</sup>, Chiara Pisciotta<sup>2</sup>, Davide Pareyson<sup>2</sup>; Italian CMT Network. *J Neurol* 2023 Jan;270(1):394-401. doi: 10.1007/s00415-022-11365-8. Epub 2022 Sep 16

18. Correction to: Daytime sleepiness and sleep quality in Charcot-Marie-Tooth disease  
Marta Bellofatto<sup>1</sup>, Luca Gentile<sup>2</sup>, Alessandro Bertini<sup>1</sup>, Irene Tramacere<sup>3</sup>, Fiore Manganelli<sup>4</sup>, Gian Maria Fabrizi<sup>5</sup>, Angelo Schenone<sup>6,7</sup>, Lucio Santoro<sup>4</sup>, Tiziana Cavallaro<sup>5</sup>, Marina Grandis<sup>6,7</sup>, Stefano C Previtali<sup>8</sup>, Marina Scarlato<sup>8</sup>, Isabella Allegri<sup>9</sup>, Luca Padua<sup>10,11</sup>, Costanza Pazzaglia<sup>11</sup>, Flavio Villani<sup>12</sup>, Eleonora Cavalca<sup>1</sup>, Paola Saveri<sup>1</sup>, **Aldo Quattrone**<sup>13</sup>, Paola Valentino<sup>13</sup>, Stefano Tozza<sup>4</sup>, Massimo Russo<sup>2</sup>, Anna Mazzeo<sup>2</sup>, Giuseppe Vita<sup>2</sup>, Sylvie Piacentini<sup>14</sup>, Giuseppe Didato<sup>15</sup>, Chiara Pisciotta<sup>1</sup>, Davide Pareyson<sup>16</sup>; Italian C. M. T. Network. *J Neurol* 2023 Nov;270(11):5569-5570. doi: 10.1007/s00415-023-11989-4