LETHE, un progetto europeo per conoscere, prevenire e contrastare i disturbi cognitivi attraverso un modello digitale

L'invecchiamento della popolazione sta ponendo la demenza come la nuova sfida mondiale per i sistemi sanitari. Il progetto LETHE, finanziato dal programma europeo Horizon 2020, si delinea come strategia innovativa di intervento preventivo. Grazie alla tecnologia esso mira a sviluppare un modello di intervento che riduca il rischio di sviluppare la demenza, portando una maggiore attenzione verso lo stile di vita e il monitoraggio delle condizioni di salute.

Di Mattia Pirani *(consulente per lo sviluppo di progetti europei sulla salute digitale, Innovation to Grow)*

I disturbi cognitivi rappresentano una delle principali sfide per i sistemi sanitari a livello mondiale. L'aumento generale della longevità comporterà un numero maggiore di persone affette da demenza, **patologia riconosciuta come principale causa di disabilità negli anziani**. Nel 2015 i casi di demenza si aggiravano attorno a circa 50 milioni a livello globale, con le recenti stime che ipotizzano che potrebbero triplicare nel 2050 (Livingston et al, 2017).

Nonostante sia considerata attualmente una patologia non curabile, grazie alla ricerca scientifica, sappiamo che il **decorso della malattia ed i suoi sintomi possono essere "modificati", agendo in maniera tempestiva e soprattutto secondo un approccio multidisciplinare** (Kivipelto et al, 2018),

In particolare, **il tempismo può fare la differenza**, fin dai primi sintomi o ancora prima che essi si manifestino clinicamente. Spesso, questi primi sintomi clinici, fanno il loro esordio sotto forma di Decadimento Cognitivo Lieve (conosciuto in inglese con il termine di Mild Cognitive impairment – MCI), considerato un pre-stadio della demenza, la cui prevalenza si attesta in 1 persona su 5 nei soggetti ultrasessantacinquenni (Petersen et al, 2018).

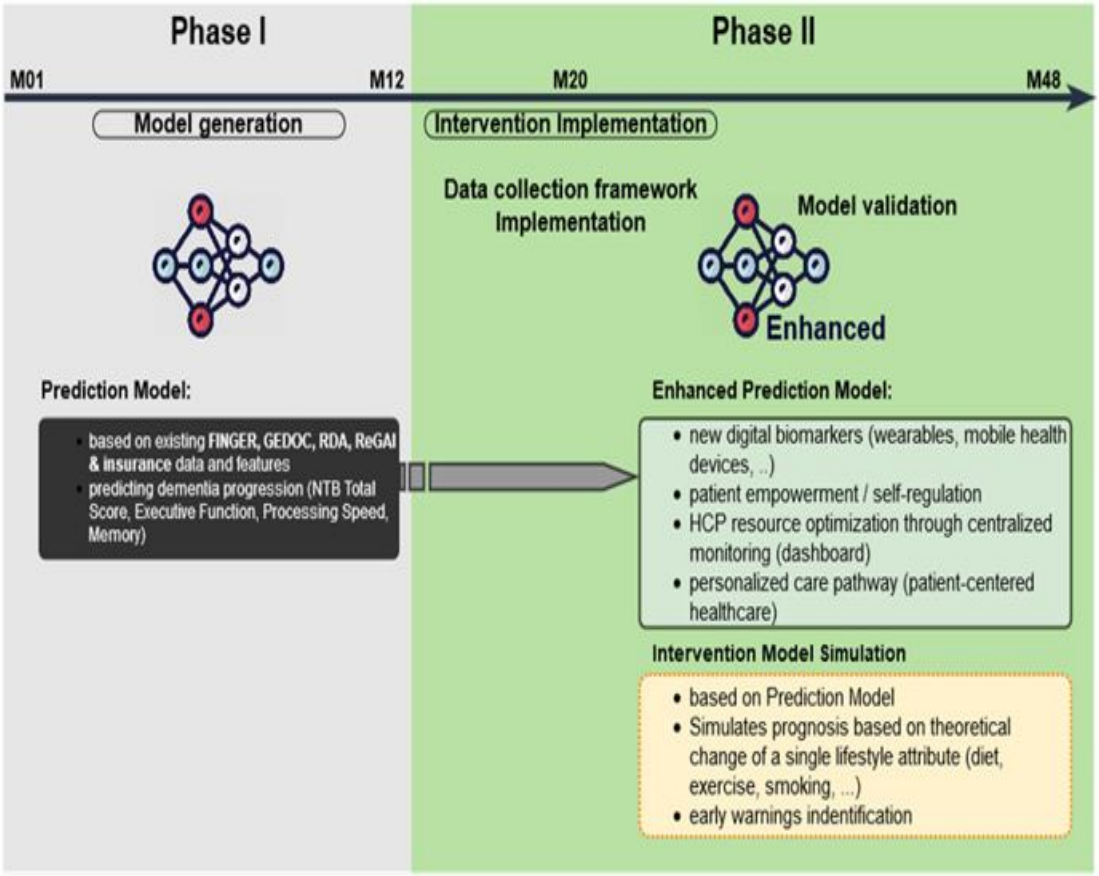
La forma più comune di demenza è la malattia di Alzheimer. Questa subdola patologia inizia ad indurre cambiamenti neurofisiologici nell'individuo molti anni prima della manifestazione dei primi sintomi clinici. Nonostante siano pochissime le armi terapeutiche a disposizione nella cura della malattia, **la ricerca scientifica oggi si sta sempre più concentrando nell'individuare precocemente i soggetti più a rischio** (per caratteristiche genetiche e biologiche, presenza di specifiche patologie, aspetti socio-ambientali, etc.), prima che i sintomi si presentino.

LETHE: una tecnologia per riconoscere i disturbi cognitivi e intervenire precocemente

Il progetto LETHE, co-finanziato dall'Unione Europea attraverso il Programma Horizon 2014-2020, punta sia a **prevedere che prevenire il declino cognitivo** ed il rischio di sviluppare demenza, utilizzando tecnologie digitali e l'intelligenza artificiale. Uno dei più ambiziosi ed innovativi obiettivi di LETHE è sicuramente quello di **stabilire dei nuovi biomarcatori cognitivi digitali, ossia tutti quei parametri che verranno raccolti e monitorati in maniera attiva e passiva dall'utente grazie all'utilizzo di app e wearables scelte per LETHE**.

Grazie a tutti i dati prospettici raccolti da LETHE, insieme a quelli retrospettivi in più di 130.000 pazienti raccolti dai partner

clinici coinvolti nel progetto, sarà possibile sviluppare un vero e proprio modello predittivo che possa aiutarci a capire come ridurre significativamente il rischio di disturbi cognitivi e come “posticipare” il più possibili il loro esordio sintomatico.



Fonte: AI-based predictive modelling of the onset and progression of dementia, Hanke S. et al., 2021

Figura 1 – Le due fasi di implementazione del modello LETHE (Fase I – generazione del modello basata su dati retrospettivi; Fase II-estensione del modello e convalida del modello).

Dalla conoscenza alla pratica: Il protocollo “FINGER 2.0”

Le radici del progetto LETHE sono profonde e basate sul risultato di protocolli, studi scientifici e dati clinici raccolti negli ultimi dieci anni nel campo delle neuroscienze. Il progetto LETHE, infatti, si basa sul **protocollo FINGER** (*the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*), **un programma di miglioramento dello stile di vita che incorpora al suo interno attività fisica, controllo alimentare, training cognitivo e raccomandazioni personalizzate, insieme al monitoraggio dei parametri cardiovascolari e della gestione di stress e sonno**.

Insomma, un vero e proprio intervento a 360° i cui risultati, pubblicati sulla rivista *Lancet* nel 2015 e relativi ad oltre 2500 soggetti, hanno validato la sicurezza ed efficacia dell’approccio multidimensionale di FINGER nel ridurre il rischio di insorgenza di demenza in individui a rischio, migliorandone allo stesso tempo la qualità di vita (Ngandu et al, 2015).

Nel progetto LETHE l’intervento FINGER verrà implementato utilizzando tecnologie digitali. Infatti, per il progetto LETHE è prevista una nuova versione[1]. il FINGER 2.0, come protocollo ibrido basato su un approccio sia in presenza che digitale, che possa rappresentare un vero e proprio **modello di presa in carico “virtuale”**, in grado di aprire nuovi orizzonti nell’uso delle tecnologie digitali per prevenire e gestire le patologie croniche e monitorare condizioni di salute e stili di vita della

popolazione europea durante l'invecchiamento.

La recente pandemia ci ha insegnato che **dispositivi digitali e *app* possono essere di grande aiuto nel promuovere uno stile di vita sano ed attivo, a patto che queste ultime siano in grado di preservare la personalizzazione degli interventi proposti e di essere sufficientemente motivanti per i partecipanti.** A tale proposito, durante il progetto verranno strutturati diversi elementi **per offrire ad ogni individuo lo strumento digitale adatto alle proprie caratteristiche e preferenze**. Ne sono un esempio la LETHE App, un'applicazione per smartphone e tablet che verrà utilizzata dai soggetti a rischio, per accedere al protocollo LETHE, insieme all'utilizzo di due strumenti innovativi, **un robot chiamato "Temi" e degli occhiali "smart"**, attraverso i quali i partecipanti potranno interagire con la tecnologia in una modalità originale e coinvolgente.

Il progetto prevede, nei suoi primi due anni di sviluppo, di condurre quattro progetti pilota per testare i diversi scenari di implementazione di LETHE nei centri clinici di ricerca coinvolti nel progetto. **I progetti pilota saranno condotti in Austria (Università di Medicina di Vienna), Italia (Università degli Studi di Perugia), Svezia (Karolinska Institutet) e Finlandia (Finnish Institut for Health and Welfare) e coinvolgeranno persone tra i 60 e i 77 anni di età, ossia coloro considerate a rischio di disturbi cognitivi.**

Figura 2 – Esempio di occhiali *smart* e Temi *robot*, due tecnologie utilizzate nel progetto LETHE

La multidisciplinarietà al servizio del paziente

Il team del progetto LETHE, composto da 15 partner proveniente da 9 paesi europei, unisce partner clinici con anni di esperienza nella diagnosi e terapia di disturbi cognitivi nell'anziano con realtà esperte nella co-progettazione e design di soluzioni tecnologiche della salute digitale, modelli di predizioni ed intelligenza artificiale.

Il 7 e l'8 ottobre 2021, i partner di LETHE si sono incontrati di persona, in occasione del 2° meeting di consorzio, per discutere su diversi aspetti del progetto: da come e "quanto" digitalizzare il protocollo FINGER 2.0 sul quadro tecnico, come regolare il flusso dei dati assicurandone la validità e sicurezza, quali tecnologie e parametri adottare ed inserire all'interno dei progetti pilota e come affrontare l'armonizzazione dei dati per un'analisi retrospettiva e prospettica che saranno forniti dai diversi partner clinici. L'evento è stato ospitato dalla Medizinische Universität Wien e presieduto da Sten Hanke (FH JOANNEUM), coordinatore del progetto.

Figura 3 – LETHE Second Consortium meeting, Oct 9, 2021

L'importanza del coinvolgimento dei pazienti

La prevenzione dei disturbi cognitivi attraverso la promozione di uno stile di vita salutare è un concetto relativamente nuovo nel campo della demenza. La ricerca scientifica in questo settore trae sicuramente un enorme beneficio dal contributo di persone interessate all'argomento, in prima persona proprio coloro che presentano problemi cognitivi o demenza (per esempio persone con deterioramento cognitivo lieve, declino soggettivo della memoria o demenza di Alzheimer).
Includere nella ricerca pazienti e persone a rischio di disturbo cognitivo e analizzarne i bisogni reali e gli aspetti della vita quotidiana è di fondamentale importanza se si vuole davvero rendere la tecnologia utile ed accessibile alla ricerca scientifica.

Per questo motivo, nel progetto LETHE, grazie alla preziosa presenza dell'associazione dei pazienti e dei familiari Alzheimer Europe è stato istituito un *Patient Advisory Board*, una sorta di comitato consultivo che fornirà consigli e raccomandazioni ai ricercatori clinici ed agli sviluppatori delle tecnologie digitali coinvolti nel progetto. Questo aiuterà a garantire che le voci di

diverse persone, con abitudini, caratteristiche e preferenze diverse e con un interesse comune nei temi trattati nel progetto, siano ascoltate e prese in considerazione durante tutta la fase di sviluppo di LETHE.

Gli sviluppi futuri: La creazione di un Health Literacy Portal

L'alfabetizzazione sanitaria (Health Literacy) è definita come "la capacità di ottenere, elaborare, comprendere e comunicare le informazioni sulla salute necessarie per prendere decisioni informate sulla salute". La ricerca ha dimostrato che le informazioni sanitarie online sono spesso complesse e scritte a un livello di lettura difficile da comprendere (Lachance et al, 2010).

Innovation to Grow in collaborazione con i partner clinici e in particolare con il supporto scientifico del team della Prof.ssa Patrizia Mecocci dell'Istituto di Gerontologia e Geriatria dell'Università di Perugia, svilupperà una strategia di comunicazione di alfabetizzazione sanitaria (Health Literacy Communication Strategy) rivolta ai cittadini a rischio di disturbi dello spettro cognitivo, in particolare della creazione di un sito web specializzato sull'alfabetizzazione sanitaria, un Health Literacy Portal, in cui si potrà accedere a contenuti incentrati su prevenzione del declino cognitivo e alla prevenzione della salute in generale nella popolazione anziana

La ricerca scientifica ha dimostrato che **l'utilità dei siti web come fonte di informazioni sulla salute dipende in gran parte dall'alfabetizzazione sanitaria del ricevente e che l'influenza dell'alfabetizzazione sanitaria sul richiamo delle informazioni e sugli atteggiamenti della persona è mediata dal carico cognitivo e dalla facilità di comprensione e messa in pratica delle informazioni ricevute.** Ne consegue che, per migliorare il richiamo e gli atteggiamenti tra le persone con bassa alfabetizzazione sanitaria, la comunicazione sanitaria online dovrebbe consistere in informazioni comprensibili e che siano facili da tradurre in situazioni della vita quotidiana.

La creazione di canali di comunicazione rivolti all'alfabetizzazione sanitaria assicurerà il trasferimento dei risultati della ricerca oltre la durata del progetto, garantendo in tal modo la continuazione del coinvolgimento degli utenti (come i cittadini a rischio, gli operatori sanitari e i sistemi sanitari) per una maggiore adozione e diffusione dei risultati del progetto LETHE.

Questo progetto ha ricevuto un finanziamento dal programma di ricerca e innovazione Horizon 2020 dell'Unione Europea sotto l'accordo di sovvenzione n. 101017405

BIBLIOGRAFIA

Kivipelto M., Mangialasche F., Ngandu T., (2018), *Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease*, in Nature Reviews Neurology, 14(11): 653–666, Nov.

Kivipelto M., Mangialasche F., Snyder H.M., Allegri R., Andrieu S., Arai H., Baker L., Belleville S., Brodaty H., Brucki S.M., Calandri I., Caramelli P., Chen C., Chertkow H., Chew E., Choi S.H., Chowdhary N., Crivelli L., De La Torre R., Du Y., Dua T., Espeland M., Feldman H.H., Hartmanis M., Hartmann T., Heffernan M., Henry C.J., Hong C.H., Håkansson K., Iwatsubo T., Jeong J.H., Jimenez-Maggiora G., Koo E.H., Launer L.J., Lehtisalo J., Lopera F., Martínez-Lage P., Martins R., Middleton L., Molinuevo J.L., Montero-Odasso M., Moon S.Y., Morales-Pérez K., Nitrini R., Nygaard H.B., Park Y.K., Peltonen M., Qiu C., Quiroz Y.T., Raman R., Rao N., Ravindranath V., Rosenberg A., Sakurai T., Salinas R.M., Scheltens P., Sevlever G., Soininen H., Sosa A.L., Suemoto C.K., Tainta-Cuezva M., Velilla L., Wang Y., Whitmer R., Xu X., Bain L.J., Solomon A., Ngandu T., Carrillo M.C., (2020), World-Wide FINGERS Network: *A global approach to risk reduction and prevention of dementia, in Alzheimer & Dementia*, 16(7); 1078-1094, July.

Lachance, C. R., Erby L. A., Ford B. M., Allen V. C., Kaphingst K. A., (2010), Informational content, literacy demands, and usability of websites offering health-related genetic tests directly to *consumers,* in Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics, 12(5):304–312, May.

Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V., Costafreda S.G., Huntley J., Ames D., Ballard C., Banerjee S., Burns A., Cohen-Mansfield J., Cooper C., Fox N., Gitlin L.N., Howard R., Kales H.C., Larson E.B., Ritchie K., Rockwood K., Sampson E.L., Samus Q., Schneider L.S., Selbæk G., Teri L., Mukadam N., (2017), *Dementia prevention, intervention, and care*, in Lancet, 16;390(10113): 2673–2734, Dec.

Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., Levälahti E., Ahtiluoto S., Antikainen R., Bäckman L., Hänninen T., Jula A., Laatikainen T., Mangialasche F., Paajanen T., Pajala S., Peltonen M., Rauramaa R., Stigsdotter-Neely A., Strandberg T., Tuomilehto J., Soininen H., Kivipelto M., (2015), *A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a andomized controlled trial*, in The Lancet 6;385(9984):2255-63, Jun.

Petersen, R.C.; Lopez, O.; Armstrong, M.J.; Getchius, T.S.D.; Ganguli, M.; Gloss, D.; Gronseth,G.S.; Marson, D.; Pringsheim, T.; Day, G.S.; Sager, M.; Stevens, J.; Rae-Grant A., (2018), *Practice guideline update summary: Mild cognitive e impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology*, in Neurology 2018,90, 2018; 126–135.