

Ricerca di soggetti disponibili a supportare attività aziendali mediante contratti di sponsorizzazione o liberalità

Bando di riferimento:

P16 deliberazione n. 1350 del 03/10/2013

Tipologia di riferimento:

P16-03 "Sostegno ad attività di sperimentazione studio, ricerca e sviluppo in campo medico scientifico, clinico, di perfezionamento – formazione e ottimizzazione dei processi aziendali;"

Scheda di progetto P16-03.01

Data di emissione	
Titolo	"Avanzamento del progetto finanziato con borsa di studio per un medico specialista in Neurologia finalizzata alla ricerca di indicatori prognostici in forme di Sclerosi Multipla all'esordio"
Periodo riferimento	Gennaio 2014 / Gennaio 2016
Struttura proponente	USSD Neuroimmunologia della A.O. Papa Giovanni XXIII
Responsabile progetto	<p>Dott.ssa Maria Rosa Rottoli</p> <p>Specialista neurologo responsabile del "Centro per la diagnosi e il trattamento della sclerosi multipla"</p> <p>Tel. 035 2673616 / e-mail: mrottoli@hpg23.it</p>
Stato di avanzamento	<p>Dall'Aprile 2012 ad oggi sono stati esaminati 29 soggetti con nuova diagnosi di Sclerosi Multipla/CIS e sottoposti al protocollo suddetto. Un'analisi statistica in itinere relativa al profilo cognitivo della popolazione in studio alla baseline ha consentito di rilevare una maggiore compromissione delle funzioni esecutive in un sottogruppo di pazienti affetti da malattia clinicamente più aggressiva all'esordio, quale possibile predittore clinico di un peggiore outcome. I risultati preliminari verranno presentati nella sessione poster del XLIV convegno nazionale SIN (Milano, 2-5 novembre 2013). Due pazienti sono stati avviati ad un programma di riabilitazione cognitiva.</p> <p>L'ampliamento della popolazione in studio ed il follow-up neuropsicologico a due anni consentiranno di supportare ulteriormente queste prime evidenze e di valutare l'impatto dei diversi farmaci modificatori di malattia sulla progressione dei deficit cognitivi.</p>

Fasi e tempi di realizzazione stimati	1 anno rinnovabile
Collaborazioni con altre strutture aziendali o altri soggetti esterni	Collaborazione con il Servizio di Psicologia Clinica della A.O. Papa Giovanni XXIII
Risorse Professionali	Medico neurologo esperto in disturbi cognitivi
Strumentazione	Nessun supporto strumentale aggiuntivo richiesto. Test neuropsicologici già in uso.
Finanziamento richiesto	Euro 30.000,00 / anno rinnovabili
Criteri ed indicatori per la verifica del raggiungimento degli obiettivi	Rapporti quadrimestrali e valutazione del raggiungimento degli obiettivi
Contropartita per i finanziatori	Non prevista
APPENDICE	
Descrizione progetto	<p>BACKGROUND</p> <p>La sclerosi multipla (SM) è una malattia immunomediata cronica del SNC ad eziologia multifattoriale, caratterizzata da infiammazione, demielinizzazione focale (“placche”) e neurodegenerazione progressiva [1-2]. Tradizionalmente definita come una patologia focale infiammatoria-demielinizante della sostanza bianca, la SM viene oggi considerata una patologia diffusa del SNC, che coinvolge sia la sostanza bianca che la sostanza grigia, con un’importante componente neurodegenerativa [3-4]. La SM, prima causa di invalidità nel giovane adulto, si caratterizza per un decorso cronico ed una variabile modalità di presentazione di sintomi e segni clinici, che riflette principalmente la distribuzione delle aree di demielinizzazione nel SNC. Storicamente, è stata data molta enfasi ai sintomi somatici della SM, mentre solo negli ultimi anni è stata riconosciuta l’importanza di indagare e trattare i sintomi cognitivi [1], presenti in frequenza variabile dal 40% al 60% dei casi [6] [7]. Una compromissione cognitiva è stata riscontrata in tutti gli stadi di malattia, sebbene tenda ad essere più frequente e grave nello stadio secondariamente progressivo (SP) [8]. In recenti lavori, è stato estesamente documentato come deficit cognitivi siano tuttavia osservabili anche in una percentuale di soggetti soddisfacenti i criteri per SM “benigna” (definita da una EDSS ≤ 3 dopo almeno 15 anni di malattia) e per sindrome clinicamente isolata (CIS) (definita come primo episodio clinico neurologico indicativo dell’interessamento di una singola area o regione del SNC, per il quale è presunta una patogenesi infiammatoria) [9] [10] [11] [12]. La presenza di deficit cognitivi potrebbe addirittura costituire fattore predittivo di una prognosi più sfavorevole o di una conversione di una CIS ad SM clinicamente definita [12].</p>

	<p>Da qui l'importanza di indagare e caratterizzare i deficit cognitivi sin dall'esordio. Il profilo neuropsicologico tipico consiste in una compromissione dell'attenzione sostenuta, della velocità di pro cessazione delle informazioni, del ragionamento concettuale, della percezione visuospaziale e della memoria sia a lungo termine, specie la memoria episodica, che di lavoro, mentre la memoria semantica ed implicita risultano relativamente preservate [1] [8] [13]. Tali alterazioni sembrano sottese da multipli fattori, quali la deafferentazione sensoriale, la presenza di sintomi quali depressione e fatica, la disconnessione di aree associative (cortico-corticali e cortico-talamiche) indotta dalle lesioni, l'interessamento della sostanza bianca e grigia e gli effetti diretti dei prodotti dell'infiammazione [14][15]. La gravità della compromissione cognitiva non sembra d'altronde correlare linearmente né con il carico lesionale della sostanza bianca [6] [16] nè con il grado di atrofia cerebrale globale [17] [18], bensì, come dimostrato da studi più recenti utilizzando particolari metodiche di risonanza magnetica (Double Inversion Recovery-DIR), dall'interessamento delle aree corticali ed, in particolare, dal carico di lesioni corticali (CL) [19][20] [21][22] [23]. Aspetto di rilevante importanza è il possibile effetto dei trattamenti "modificatori di malattia", approvati per la sclerosi multipla, sulla cognitivtà, tramite l'azione di riduzione dell'accumulo irreversibile di danno (carico lesionale in T2 e T1, atrofia) ed il riconosciuto effetto neuroprotettivo [24] [25] [26] [27]. Studi recenti sembrano evidenziare una stabilizzazione o un miglioramento dei deficit cognitivi in soggetti sottoposti a trattamenti di prima linea (interferone beta 1a- 1b) [28] [29] o seconda linea (natalizumab) [30] [31] [32], ma i dati sono a tutt'oggi limitati o controversi [26] [33]. Da considerare, infine, l'impatto dei deficit cognitivi a livello del funzionamento personale, occupazionale e sociale e sulla qualità di vita globalmente intesa [34] [35].</p>
<p>Obiettivi del progetto</p>	<p>Scopo del presente progetto è di:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Caratterizzare il profilo neuropsicologico di soggetti affetti da CIS o SM clinicamente definita di primo riscontro e monitorarne l'evoluzione nel tempo, prevedendo un follow-up clinico-neuropsicologico ogni a due anni dalla diagnosi 2. Valutare la correlazione del quadro neuropsicologico con altri sintomi di malattia (disabilità, fatica, ansia, depressione, disturbi del sonno) e l'impatto sulle funzioni di vita quotidiana e sulla qualità di vita alla baseline ed in corso del follow-up, vagliando l'ipotesi di un ruolo predittore sfavorevole di una compromissione cognitiva all'esordio sull'andamento della malattia 3. Valutare l'effetto dei trattamenti modificatori di malattia, prescritti secondo la normale pratica clinica (interferone beta, copolimero, natalizumab, fingolimod), sull'evoluzione dei sintomi cognitivi in sottopopolazioni di pazienti selezionati 4. Individuare soggetti con compromissione in almeno 3 funzioni, candidabili ad intervento di riabilitazione cognitiva
<p>Materiali e metodi</p>	<p><i>Popolazione in studio:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ soggetti afferenti al Centro Sclerosi Multipla dall'Aprile 2012 all'Aprile 2015 per sospetta malattia demielinizzante, con requisiti clinici e strumentali soddisfacenti i criteri per Sindrome Clinicamente Isolata (CIS) e Sclerosi Multipla definita (SM) [36] (n° pazienti stimati: 50).

	<p><i>Materiali:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ valutazione neuropsicologica multidimensionale, comprensiva di test che esaminano cognitiv� globale [Mini Mental State Examination, MMSE (Folstein, 1975); Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis, BRB-NT (Rao, 1990)], linguaggio [Fluenza Verbale Fonologica e Semantica (Benton, 1983)], memoria di lavoro [Digit Span forward, Digit Span backward (Wechsler, 1945, 1955, 1981, 1987), Test di Corsi (De Renzi, 1975)] e con interferenza [Esame Neuropsicologico Breve], memoria a lungo termine verbale [Racconto di Babcock, Test di Rivermead (1993)] e non verbale [Figura di Rey, rievocazione differita (Osterrieth, 1944)], funzione attentiva [Matrici Attentive (Spinnler, Tognoni, 1987), Trial Making Test parte A e parte B (Reitan, 1958), Test di Stroop (Golden, 1978; Venturini, 1983)], ragionamento astratto [Matrici Progressive di Raven (Bingham, 1966)], abilit� visuo-spaziali [Figura di Rey, copia (Osterrieth, 1944)], capacit� di programmazione [Torre di Londra (Shallice, 1982)] e di pianificazione ed astrazione [Clock Drawn (Sunderland, 1989)], flessibilit� cognitiva [Wisconsin Card Sorting Test, WCST (Berg, 1948)]. ❖ valutazione dei sintomi psicocomportamentali, quali ansia [Hamilton Anxiety Rating Scale (Hamilton, 1967)], depressione [Beck Depression Inventory, (Beck, 1961)] e disturbi del sonno [Pittsburg Sleep Quality Index (Buysse, 1989)], e di sintomi somatici, come fatica [The Fatigue Severity Scale (Krupp, 1989)] e cefalea [questionario MIDAS] ❖ valutazione dell'impatto funzionale, misurato come qualit� di vita globale [Multiple Sclerosis Quality of life 54, MSQOL-54, 1999] ❖ valutazione della disabilit� [Expanded Disability Status Scale, EDSS (Kurtzke, 1983), Ambulation Index di Hauser (1983), Nine Hole PEG Test (Mathiowetz, 1985)] <p><i>Metodi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ applicazione del protocollo sperimentale suddetto rispettivamente alla baseline e dopo un follow-up di due anni ❖ esclusione di soggetti con gravi deficit neurosensoriali e/o motori all'esordio
<p>Bibliografia</p>	<ol style="list-style-type: none"> [1] Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M et al. Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2000; 343:938-952. [2] Nylander A, Hafler DA. Multiple Sclerosis. J Clin Invest 2012; 122: 1180-1188. [3] Centonze D, Muzio L, Rossi S et al. Inflammation triggers synaptic alteration and degeneration in experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neurosci 2009; 29:3442-3452. [4] Stadelmann C. Multiple sclerosis as a degenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications. Curr Opin Neurol 2011; 24: 224-229. [5] Amato MP, Zipoli V, Portaccio E (2008). Cognitive changes in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 8:1585-1596. [6] Amato MP, Zipoli V, Portaccio E (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. J Neurol Sci 245 (1-2): 41-46. [7] Chiaravallotti ND, De Luca J (2008). Cognitive Impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 7(12):1139-1151. [8] Rao SM, Leo GJ, Bernardin L et al. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Frequency, pattern and prediction. Neurology 41:685-691.

- [9] Achiron A, Barak Y (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:443-446.
- [10] Zipoli V, Goretti B, Hakiki B et al. (2010). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-years follow-up. *Arch Neurol* 52:168-172.
- [11] Amato MP, Zipoli V, Goretti B et al. (2006). Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 253:1054-1059.
- [12] Glanz B, Holland C, Gauthier S et al. (2007). Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndrome or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler* 13:1004-1010.
- [13] Hamalainen P, Ruutianen J (1998). Cognitive decline in multiple sclerosis. *Int Msj* 6:51-57.
- [14] Falutano M (2010). Neuropsychological assessment: experimental and clinical research. *Neurol Sci* 31(Suppl 2):S223-S226.
- [15] Comi G (2010). Effects of disease modifying treatment on cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 31(Suppl 2):S261-S264.
- [16] Rovaris M, Comi G, Filippi M (2006). MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 245(1-2):111-116.
- [17] Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D et al. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(6):773-780.
- [18] Sanchez MP, Nieto A, Barroso J, Martin V, Hernandez MA (2008). Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 15(10):1091-1099.
- [19] Calabrese M, De Stefano N, Atzori M et al. (2007). Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 64(10):1416-1422.
- [20] Calabrese M, Filippi M, Rovaris M et al. (2008). Morphology and evolution of cortical lesions in multiple sclerosis: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 42(4):1324-1328.
- [21] Calabrese M, Rocca MA, Atzori M et al. (2009). Cortical lesions in primary progressive multiple sclerosis: a 2-year longitudinal MR study. *Neurology* 72:1330-1336.
- [22] Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al. (2009). Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 66(9):1144-1150.
- [23] Roosendall SD, Moraal B, Pouwels PJ et al. (2009). Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Mult Scler* 15(6):708-714.
- [24] Comi G, Colombo B, Martinelli V (2000). Prognosis-modifying therapy in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 21:S893-S896.
- [25] Rudick RA (1999). Disease-modifying therapy in multiple sclerosis and future directions for multiple sclerosis therapeutics. *Arch Neurol* 56:1079-1084.
- [26] Comi G (2010). Effects of disease modifying treatments on cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 31(Suppl 2):S261-S264.
- [27] Gold R, Wolinsky JC, Amato MP, Comi G (2010). Evolving expectations around early management of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 3 (6): 351-367.
- [28] Bastianello S, Giugni E, Amato MP et al. For the COGIMUS study group. Changes in magnetic resonance imaging disease measures over 3 years in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving interferon b-1a in the COGNITIVE Impairment in MULTIPLE Sclerosis (COGIMUS) study. *BMC Neurology* 2011, 11:125.
- [29] Penner I-K, Stemper B, Calabrese P, Freedman MS et al. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* (2012)18(10) 1466–1471.

	<p>[30] Piehl F, Holmén C, Hillert J, Olsson T. Swedish natalizumab (Tysabri) multiple sclerosis surveillance study. <i>Neurol Sci</i> (2011) Jan;31 Suppl 3:289-93.</p> <p>[31] Lang C, Reiss C, Mäurer M. Natalizumab may improve cognition and mood in multiple sclerosis. <i>European Neurology</i> (2012) 67:162-166.</p> <p>[32] Stephenson JJ, Kern DM, Agarwal SS et al. Impact of natalizumab on patient-reported outcomes in multiple sclerosis: a longitudinal study. <i>Health and quality of life outcomes</i> (2012) 10: 155.</p> <p>[33] Amato MP, Langdon D, Montalban X, Benedict RHB et al. (2013). Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. <i>J Neurol</i> 260: 1452-1468.</p> <p>[34] Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Impact on employment and social functioning. <i>Neurology</i> 41(5):692-696.</p> <p>[35] Amato MP, Ponziani G, Rossi F et al. (2001). Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. <i>Mult Scler</i> 7:340-344.</p> <p>[36] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. <i>Ann Neurol</i> 69:292-302.</p>
--	--