

PROGRAMMI DI RICERCA SCIENTIFICA DI RILEVANTE INTERESSE NAZIONALE
RICHIESTA DI COFINANZIAMENTO (D.M. 1152/ric del 27/12/2011)

PROGETTO DI UNA UNITÀ DI RICERCA - MODELLO B
Anno 2010-2011 - prot. 2010XE5L2R_004

1 - Area Scientifico-disciplinare

06: Scienze mediche 70% *

05: Scienze biologiche 30%

* Area prescelta ai fini della valutazione

2 - Coordinatore Scientifico

SALVATORE

MARCO

Professore Ordinario

Università degli Studi di NAPOLI "Federico II"

Facoltà di MEDICINA e CHIRURGIA

Dipartimento di SCIENZE BIOMORFOLOGICHE E FUNZIONALI

3 - Responsabile dell'Unità di Ricerca

MANCINI
(Cognome)

MARCELLO
(Nome)

Dirigente di ricerca
(Qualifica)

14/04/1958
(Data di nascita)

MNCMCL58D14C250L
(Codice fiscale)

Consiglio Nazionale delle Ricerche
(Università/Ente)

Istituto di biostrutture e bioimmagini
(Dipartimento)

(telefono)

(fax)

marcello.mancini@libero.it
(E-mail)

4 - Curriculum scientifico

Testo italiano

Il dott. Marcello Mancini, nato a Castelpoto (BN) il 14/4/1958, ha conseguito il diploma di Maturità Classica presso l'Istituto P. Giannone di Benevento nel Luglio 1976. Si iscritto al Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia della Facoltà di Medicina della Università degli Studi di Perugia nell'anno accademico 1976/77, trasferendosi alla II Facoltà di Medicina e Chirurgia della Università di Napoli nell'anno accademico 1977/78. Ha conseguito con il massimo dei voti il diploma di laurea presso la II Facoltà di Napoli nella sessione estiva dell'anno accademico 1982/83 (31/10/1983) discutendo una Tesi Sperimentale dal titolo: "Effetti cardiaci della terapia diuretica e della dieta iposodica valutati con metodo ecocardiografico", svolta nell'Istituto di Semeiotica Medica diretta dal Prof. Mario Mancini, relatore Prof. L. Aldo Ferrara.

Ha conseguito l'abilitazione all'Esercizio professionale nella seconda sessione degli Esami di Stato del 1983 ed è regolarmente iscritto all'albo dell'Ordine dei Medici Chirurghi di Benevento dal 30 Dicembre 1983.

Nell'anno accademico 1983/84 ha superato il concorso di ammissione alla Scuola di Specializzazione Diabetologia e Malattie del Ricambio presso la II Facoltà di Medicina e Chirurgia della Università di Napoli, ed ha conseguito il diploma con il massimo dei voti e la lode il 16 Luglio 1986, discutendo con il Prof. Mario Mancini una tesi sperimentale dal titolo: "Effetti della terapia con Calcio-antagonisti su alcuni parametri del metabolismo lipidico e dei carboidrati". Nell'anno accademico 1987/88 ha superato il concorso di ammissione alla Scuola di Specializzazione in Malattie Cardiovascolari diretta dal prof. Mario Condorelli presso la II Facoltà di Medicina e Chirurgia di Napoli; ha conseguito il diploma con il massimo dei voti e la lode il 28 Ottobre 1991, discutendo con il Prof. Mario Condorelli la tesi sperimentale "Effetti del blocco farmacologico dei recettori alfa e beta adrenergici sul metabolismo lipidico".

Dopo un periodo di internato volontario presso l'Istituto di Semeiotica Medica del II Policlinico, in cui ha svolto attività di ricerca conclusasi con la presentazione delle tesi sperimentale di laurea sugli effetti cardiaci della terapia antiipertensiva, il Dott. Marcello Mancini ha frequentato l'Istituto di Clinica Medica dedicandosi prevalentemente alla ricerca clinica nel campo della Arteriosclerosi con particolare attenzione alle manifestazioni cliniche e alla terapia del Diabete e delle Malattie del Metabolismo, alla diagnostica vascolare con metodiche non invasive ed interessandosi in prima persona prevalentemente del circolo arterioso cerebrale. Ha partecipato alle attività di ricerca dell'Istituto di Clinica Medica, del gruppo di studio delle Malattie Cerebrovascolari del II Policlinico ed a studi nutrizionali e farmacologici sulla Ipertensione Arteriosa, le malattie Metaboliche e le loro complicanze. Tale attività è documentata dalla pubblicazione di numerosi lavori, la maggior parte in lingua inglese su riviste di prestigio internazionale.

E' stato ed è collaboratore di numerosi progetti di ricerca finanziati da enti pubblici e privati:

- 1) Studi sugli effetti cardiovascolari dei farmaci antiipertensivi (Ministero Pubblica Istruzione).
- 2) Studi sulla regressione della Ipertrofia Ventricolare sinistra nei pazienti ipertesi (Ministero Pubblica Istruzione).
- 3) Studi sulla regressione della Arteriosclerosi con particolare attenzione al distretto carotideo (CNR Obiettivo 44, V.H.A.S.).
- 4) Studi sulla terapia della Ipertensione Arteriosa e sue complicanze finanziati da case farmaceutiche: Bayer, Ciba Geigy, Janssen, Pfizer, Knoll, La Roche.
- 5) Studi con metodica non invasiva sulle effetto delle fibre sul tempo di transito gastrico (CNR)
- 6) Metodologie e tecniche di imaging sperimentale (progetto CNR DG.RSTL.017.002)
- 7) "Molecular diagnostic and prognostic markers of thyroid neoplasias" (Ministero della Salute-Regione Campania 2007-2010. RF-CAM-2006-353005)

Dal 20/02/1989, su proposta del Dipartimento di Patologia Sistemica della II Facoltà di Medicina della Università di Napoli, il Dott. Marcello Mancini ha svolto collaborazione scientifica con l'Istituto di Neurochirurgia e l'Istituto di Clinica Medica nell'ambito del progetto di ricerca della Regione Campania n. 4120 del 14/7/1987 sulla diagnosi precoce della patologia cardiaca e dei vasi cerebro-afferenti.

Vincitore del Consiglio d'Istituto dell'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR Obiettivo 44, V.H.A.S.).

Vincitore del concorso pubblico per titoli ed esami di II livello professionale per Primo Ricercatore del Centro di Medicina Nucleare del Consiglio Nazionale delle Ricerche presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Federico II Via Pansini 5, Napoli (bando 310.2.100/M Codice settore NA556/1) con p presa di servizio 31-12-2001.

Vincitore del concorso pubblico per titoli con contratto di lavoro a tempo indeterminato di Dirigente di Ricerca - I livello Professionale, presso l'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini del CNR (Napoli) (bando n. 310.2.124/M, Area Disciplinare Scienze cliniche mediche e chirurgiche), con provvedimento N. 0029960 del 10/04/2006.

Componente del Consiglio d'Istituto dell'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini del Consiglio Nazionale delle Ricerche

Incarico di docenza in dietologia al II Anno - II Semestre al Corso integrato di Dietologia, dietetica e dietoterapia generale, settore F07A del Corso di Diploma Universitario di Dietista dell'Università degli Studi di Napoli Federico II, Anno accademico 2000/2001

Contratto di consulenza con L'Azienda Universitaria Policlinico per prestazioni da svolgere nell'ambito del Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali della Facoltà Di Medicina Università "Federico II" di Napoli 2002-2006.

Professore a contratto per l'insegnamento di "Principi fisici e tecnologici dell'Ecografia" del corso integrato di Radiodiagnostica anno 2008/2009 Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Napoli per l'anno accademico 2008/2009.

Professore a contratto per l'insegnamento di "Principi di formazione dell'immagine e conservazione dei dati" del corso integrato di Radiodiagnostica anno 2009/2010 Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Napoli per l'anno accademico 2009/2010.

Cultore della materia per il settore scientifico disciplinare MED/36 per il triennio accademico 2010/2011-2012/2013 presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II

Responsabile del Progetto di Ricerca DG.RSTL.017.002 / Messa a punto di metodologie e tecniche di imaging sperimentale 2007-2010 del Consiglio Nazionale delle Ricerche (n.4474)

Componente del Progetto Ordinario di Ricerca "Molecular Diagnostic and Prognostic Markers of Thyroid Neoplasias" Ministero della Salute - Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica 2007-2010

Unità di Ricerca del Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali (Coord. Prof. Marco Salvatore)

Vincitore del premio "Lilly Humulin 1986" per la migliore tesi di Specializzazione in Diabetologia.

Nel Febbraio 1986 ha frequentato presso la Vascular Unit del Royal Infirmary di Bristol (UK) il Corso: "Training on Echo-Doppler" diretto dal Prof. J. Wells.

Vincitore del premio per la migliore comunicazione scientifica presentata alle Giornate Internazionali di Ultrasonologia organizzate dalla Società Italiana di Ultrasonologia Internistica a Bologna nel Novembre 1986.

Vincitore del premio della Società Italiana della Ipertensione Arteriosa nel 1990 per studi con metodica ecografica sulle complicanze vascolari della ipertensione arteriosa.

Vincitore del premio per la migliore comunicazione scientifica presentata alle Giornate Internazionali di Ultrasonologia organizzate dalla Società Italiana di Ultrasonologia Internistica a Bologna nel Novembre 1986

Vincitore del premio per la migliore comunicazione scientifica presentata all'European Congress of Radiology - Vienna 2010

Nel Maggio 1991 ha frequentato presso la Mayo Clinic in Rochester (Minnesota) il corso "New trends in cardiology".

Socio Ordinario della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa dal 1 Gennaio 1992.

Vincitore del grant dell' American Society of Hypertension (ASH) per la presentazione di comunicazione scientifica al Seventh Scientific Meeting of The American Society of Hypertension, May 6-9, 1992.

Fellowship Program in Ultrasound including Color Doppler nell'Agosto-Settembre 1993 presso il Department of Diagnostic Radiology - School of Medicine Yale University New Haven Connecticut

Certification of Expertise in Vascular Doppler conseguito nel Settembre 1994 presso l'Euroson School dell'European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine & Biology (EFSUMB)

Seminars Hands-On Abdominal Imaging and Doppler Ultrasound and Peripheral Doppler presso KMA Training Theatre Ottobre 1995 Irving Texas

Testo inglese

Home Address: Work Address:

Via G. Gigante, 80 CNR-IBB Edificio 10, Via Pansini 5

80136 Napoli 80131 Napoli

Tel. (h) +39 - 081 7463306

MP +39 - 347 3635498

Fax +39 - 081 2296117

E-mail: marcello.mancini@libero.it

marcello.mancini@ibb.cnr.it

Date and place of Birth: 14 April 1958, Castelpoto (BN), ITALY

Marcello Mancini is married with Floriana Bocchino, they have three children

° Medical degree with highest marks at the University of Naples "Federico II" on the 31 October 1983

° Specialty Degree in Diabetes and Metabolic Diseases cum laude: 16 July 1986, University of Naples

° Specialty Degree in Cardiovascular Diseases cum laude: 28 October 1991, University of Naples

° From 20 February 1989 he started a research fellowship with the Institute of Neurosurgery and Internal Medicine in the research program of Regione Campania n. 4120 del 14/7/1987 on the topic of diagnosis of cardiac and carotid disease.

° He was employed as medical doctor at the Hospital "San Giuseppe Moscati" Avellino from 1991 to 2001

° December 2001 to date: Consultant in Ultrasound imaging, University Hospital "Federico II" of Naples (Dir. Prof. M. Salvatore)

° First Researcher at Institute of Biostructure and Bioimaging of The National Council of Research (IBB-CNR) from 2001 to 2005

° Researcher director at Institute of Biostructure and Bioimaging of The National Council of Research from 2005 until today.

° Contract with the A.U.P. of Naples for the medical activity in the Ultrasound laboratory of Department of Radiology of the Faculty of Medicine.

° Professor of "Physical principles and technology of ultrasound" at the School of Diagnostic Radiology at the University of Naples "Federico II".

Scientific Awards

In 1986 he was awarded with the price "Lilly Humulin 1986" for the best thesis of Specialty in Diabetology

In 1986 he was awarded with the price for the best oral communication at the International Days of Ultrasonology in Bologna-Italy, organized by the Italian Society of Ultrasonology.

In 1990 he was awarded with the price of Italian Society of Arterial Hypertension for studies on the vascular complications of the Hypertension.

In 1992 he was granted by the American Society of Hypertension (ASH) for the best presentation at Seventh Scientific Meeting of the American Society of Hypertension, May 6-9, 1992.

Training activity and certification of expertise

On February 1986 he was at the Vascular Unit del Royal Infirmary of Bristol (UK) for Training on Echo-Doppler (Prof. J. Wells) and on May 1991 he attended the course at Mayo Clinic in Rochester (Minnesota) on "New trends in cardiology".

On August-September 1991 Fellowship Program in Ultrasound including Color Doppler at the Department of Diagnostic Radiology - School of Medicine Yale University New Haven Connecticut.

He got the Certification of Expertise in Vascular Doppler of Euroson School of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine & Biology (EFSUMB)

On October 1995 he attended the Seminars Hands-On Abdominal Imaging and Doppler Ultrasound and Peripheral Doppler at KMA Training Theatre, Irving Texas

On 19-21 November 1998 he attended "Education and training program" on Diabetes mellitus and Heart Failure" at the "European Heart House" Sophia Antipolis Cedex - France.

On March 1998 he attended the Postgraduate Course on Cerebrovascular disease at Tours - France organized by the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

Membership

Ordinary member of Italian Society of Arterial Hypertension from January 1992.

Ordinary member of Italian Society of Ultrasound (SIUMB)

Ordinary member of Italian Group of Vascular Ultrasound (GIUVV)

Ordinary member of Italian Society of Arterial Hypertension

Ordinary member of Italian Society of Diabetes (SID) and component of the executive group

Publications

Author of about 60 publications in international scientific journals

5 - Pubblicazioni scientifiche più significative del Responsabile dell'Unità di Ricerca

1. MANCINI M., Morra VB, Di Donato O, Maglio V, Lanzillo R, Liuzzi R, Salvatore E, Brunetti A, Iaccarino V, Salvatore M (2012). Multiple sclerosis: cerebral circulation time. RADIOLOGY, vol. 262; p. 947-955, ISSN: 0033-8419
2. Bozzetto L, Prinster A, MANCINI M., Giacco R, De Natale C, Salvatore M, Riccardi G, Rivelles AA, Annuzzi G. (2011). Liver fat in obesity: role of type 2 diabetes mellitus and adipose tissue distribution. EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION; p. 39-44, ISSN: 0014-2972
3. Mainenti PP, MANCINI M., Mainolfi C, Camera L, Maurea S, Manchia A, Tanga M, Persico F, Addeo P, D'Antonio D, Speranza A, Bucci L, Persico G, Pace L, Salvatore M (2010). Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. ABDOMINAL IMAGING, vol. 35; p. 511-521, ISSN: 0942-8925
4. P. P. Mainenti, S. Segreto, MANCINI M., A. Rispo, I. Cozzolino, S. Masone, C. R. Rinaldi, G. Nardone, M. Salvatore (2010). Intestinal amyloidosis: two cases with different patterns of clinical and imaging presentation. WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY; p. 2566-2570, ISSN: 1007-9327
5. MANCINI M., ADELAIDE GRECO, ANTONIO SPERANZA, AND MARCO SALVATORE (2009). Ultrasound molecular imaging by targeted microbubble contrast agent. MINERVA BIOTECNOLOGICA, vol. 21; p. 97-110, ISSN: 1120-4826
6. MANCINI M., Vergara E, Salvatore G, Greco A, Troncone G, Affuso A, Liuzzi R, Salerno P, Scotto di Santolo M, Santoro M, Brunetti A, Salvatore M (2009). Morphological ultrasound micro-imaging of thyroid in living mice. ENDOCRINOLOGY, vol. 150 ; p. 4810-4815, ISSN: 0013-7227
7. G. CLEMENTE, R. GIACCO, MANCINI M., S. DE LAURENTIS, A. TORNATORE, L. BRUNO AND G. RICCARDI (2008). Waist circumference and intima-media thickness in healthy young men. JOURNAL OF NUTRITION EDUCATION AND BEHAVIOR, ISSN: 1499-4046
8. MARIA MASULLI, MANCINI M., RAFFAELE LIUZZI, STEFANIA DANIELE, PIERPAOLO MAINENTI, EMILIA VERGARA, SALVATORE GENOVESE, MARCO SALVATORE, OLGA VACCARO (2008). Measurement of the intrarenal resistance Index for the identification and prediction of diabetic nephropathy. NMCD. NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES, ISSN: 0939-4753
9. MANCINI M., PIER PAOLO MAINENTI, ANTONIO SPERANZA, RAFFAELE LIUZZI, ERNESTO SOSCIA, MASSIMO SABBATINI, LIBERATO ALDO FERRARA, STEFANO FEDERICO, MARCO SALVATORE (2006). ACCURACY OF ULTRASOUND VOLUME MEASUREMENTS OF KIDNEY TRANSPLANT. JOURNAL OF CLINICAL ULTRASOUND, ISSN: 0091-2751
10. MANCINI M., STEFANIA DANIELE, TERESA RAFFIO, RAFFAELE LIUZZI, MASSIMO SABBATINI, BRUNO CIANCIARUSO, LIBERATO ALDO FERRARA, MARCO SALVATORE (2005). Intra and interobserver variability of renal allograft ultrasound volume and resistive index measurements. LA RADIOLOGIA MEDICA, ISSN: 0033-8362
11. V. PALMIERI, G. STORTO, E. AREZZI, T. PELLEGRINO, MANCINI M., G. DI MINNO, A.L. FERRARA, A. CUOCOLO AND A. CELENTANO (2005). Relations of left ventricular mass and systolic function to endothelial function and coronary flow reserve in healthy, new discovered hypertensive subjects. JOURNAL OF HUMAN HYPERTENSION, ISSN: 0950-9240
12. G. CLEMENTE, MANCINI M., F. NAZZARO, G. LASORELLA, A. RIVIECCIO, A.M. PALUMBO, A.A. RIVELLESE, L.FERRARA, AND R. GIACCO (2003). Effects of different dairy products on post-prandial lipemia. NMCD. NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES, ISSN: 0939-4753
13. MANCINI M., PASQUALE INNELLI, LIBERATO ALDO FERRARA, STEFANIA DANIELE, FRANCESCO MIRENGHI, MASSIMO SABBATINI, TERESA RAFFIO, STEFANO FEDERICO (2003). Effect of blood pressure control on the function of renal transplant. AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, ISSN: 0895-7061
14. L.ALD0 FERRARA, MANCINI M., RITA IANNUZZI, TEODORO MAROTTA, IOLE GAETA, FABRIZIO PASANISI, ALFREDO POSTIGLIONE, LUCIO GUIDA (1995). Carotid Diameter and Blood Flow velocities in cerebral Circulation in Hypertensive Patient. STROKE, ISSN: 0039-2499
15. L.ALD0 FERRARA, MANCINI M., ALDO CELENTANO, MAURIZIO GALDERISI, RITA IANNUZZI, TEODORO MAROTTA, IOLE GAETA (1994). Early Changes of the Arterial Carotid Wall in Uncomplicated primary Hypertensive patients. ARTERIOSCLEROSIS AND THROMBOSIS, ISSN: 1049-8834
16. MANCINI M., SIMONA DE CHIARA, ALFREDO POSTIGLIONE, L.ALD0 FERRARA (1993). Transcranial Doppler evaluation of cerebrovascular reactivity to Acetazolamide in normal subjects. ARTERY, ISSN: 0098-6127
17. MANCINI M., GIUSEPPINA DE SIMONE, ALDO CELENTANO, AND L. ALDO FERRARA (1991). COMPARATIVE EFFECTS ON BLOOD PRESSURE AND REGIONAL HEMODYNAMICS OF NICARDIPINE AND CAPTOPRIL. JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, ISSN: 0160-2446
18. MANCINI M., GIUSEPPINA DE SIMONE, ALDO CELENTANO, AND L. ALDO FERRARA (1991). Comparative effects on blood pressure and regional hemodynamics of Nicardipine and Captopril. JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, ISSN: 0160-2446
19. LA FERRARA, MANCINI M., G DE SIMONE, N. PISANTI, D.CAPONE, M.L. FASANO, M.MANCINI (1989). Adrenergic nervous system and left ventricular mass in primary hypertension. EUROPEAN HEART JOURNAL, ISSN: 0195-668X
20. FERRARA LA, DE SIMONE G, PASANISI F, MANCINI M., MANCINI M (1984). Left ventricular mass reduction during salt depletion in arterial hypertension. HYPERTENSION, ISSN: 0194-911X

6 - Abstract dei compiti svolti dall'Unità di Ricerca

Testo italiano

La Sclerosi multipla è considerata una malattia autoimmune che è indotta quando linfociti T agrediscono e distruggono componenti della guaina mielinica. I pattern di demielinizzazione sono diversi tra i diversi sottogruppi di pazienti con SM, il che suggerisce che la malattia è eterogenea. È noto che lo sviluppo di una reazione infiammatoria cronica nel cervello richiede ulteriori fattori e che la compromissione funzionale associata alla forma clinica recidivante-remittente è causata principalmente da infiammazione e demielinizzazione, mentre l'accumulo irreversibile del deficit neurologico, tipico delle forme progressive, è causato soprattutto dalla distruzione e dalla perdita neuro-assonale. Altri meccanismi oltre a quello autoimmune potrebbero concorrere nel determinare un danno cerebrale durante il corso della malattia. Un'ipotesi è che i fattori immunitari interagiscano con il sistema vascolare cerebrale e possano secondariamente indurre alterazioni della perfusione cerebrale che potrebbero determinare il danno neuronale. È documentata una maggiore frequenza d'ictus ischemico nei pazienti affetti da SM che potrebbe essere dovuta a molteplici fattori come l'infiammazione, lo stress ossidativo, e l'aumento di fattori trombofilici come l'omocisteina. Nei pazienti affetti da SM e confrontati con controlli sani sono state rilevate alterazioni perfusionali sia in fase precoce di malattia (CIS) che in pazienti affetti da SM conclamata. Recentemente è stata avanzata l'ipotesi che alterazioni del deflusso venoso cerebrale possano essere causa di SM, determinando uno stravaso perivenulare di eritrociti, che si traduce in sovraccarico di ferro e nell'attivazione della risposta immunitaria.

Scopo dell'unità di ricerca è di studiare, con metodica ecografica, il distretto macro e micro vascolare cerebrale in pazienti affetti da SM, come modello di malattia autoimmune, nella SLA come modello di malattia neurodegenerativa, confrontati con un gruppo di soggetti normali.

A tale scopo saranno utilizzate: 1) la misurazione dello spessore intima-media (IMT) delle pareti delle arterie carotidi, metodica utilizzata in molti studi epidemiologici per la valutazione del rischio vascolare. 2) lo studio con eco-color Doppler intra ed extracranico del distretto venoso cerebrale 3) La misurazione del tempo di transito cerebrale artero/venoso con ecografia con mezzo di contrasto, che è un indice del tempo di circolazione cerebrale 4) Lo studio della funzione endoteliale valutata in vivo misurando la vasodilatazione dell'arteria brachiale flusso-mediata (FMD). I risultati dell'esame ecografico sia intra sia extracranico, dell'IMT e della FMD saranno confrontati con le alterazioni di perfusione cerebrale e dei depositi di ferro studiate con RM e con i marker biochimici e genetici di rischio vascolare valutati dalle altre unità di ricerca.

Una seconda parte della ricerca sarà dedicata allo studio di modelli animali di patologia e ciò potrà fornire utili informazioni e consentire di accelerare la comprensione della fisiopatologia delle alterazioni vascolari cerebrali e del loro rapporto con le malattie neurodegenerative. A tale scopo sarà messo a punto un modello murino d'insufficienza venosa cronica cerebrospinale e confrontato con un modello autoimmune della malattia e con un gruppo di soggetti sottoposti a esposizione chirurgica e manipolazione delle vene del collo ma senza legatura ("sham group"). Gli animali saranno monitorati giornalmente e saranno sottoposti a tests neurologici e a RM del cervello con apparecchio dedicato per lo studio del parenchima e della perfusione cerebrale. All'età di diciotto mesi gli animali saranno sacrificati e il cervello sarà prelevato e inviato al centro di riferimento per lo studio delle alterazioni cerebrali.

Testo inglese

The underlying mechanism of the widespread axonal degeneration in Multiple Sclerosis (MS) is not yet fully understood. The patterns of demyelination are different between different subgroups of patients with MS, suggesting that the disease is heterogeneous. It is known that the development of a chronic inflammatory reaction in the brain requires additional factors and that the functional impairment associated with relapsing-remitting clinical form is primarily caused by inflammation and demyelination, whereas the accumulation of irreversible neurological deficit, typical of the progressive forms, is caused mainly by axonal destruction and neuronal loss. Other than that autoimmune other mechanisms may contribute in determining brain damage during the course of the disease. One hypothesis is that immune factors interact with the vascular system and brain may secondarily induce changes in cerebral perfusion that may cause neuronal damage. Patients with MS have a higher frequency of ischemic stroke may be due to several factors such as inflammation, oxidative stress, and increase of thrombophilic factors such as homocysteine. In patients with MS compared with healthy controls perfusion abnormalities were detected in both early stage of disease and advanced disease. Recently it has been suggested that alterations of cerebral venous outflow may be the cause of MS, resulting in perivenular extravasations of erythrocytes, iron overload and activation of the immune response.

Vascular dysfunction is likely to be one of the factors involved in the complex pathogenesis of MS. However, available data to support the presence and importance of vascular dysfunction are still scarce and insufficient to draw definitive conclusions. The purpose of the research is to study, with ultrasound methods, the macro and micro vascular dysfunctions in MS patients, as a model of autoimmune disease, in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) as a model of neurodegenerative disease, compared with a group of normal subjects.

For this purpose will be used: 1) the measurement of the intima-media thickness (IMT) of the carotid walls, a method used in many epidemiological studies for the assessment of the vascular risk 2) A specialized ultrasound protocol combining extra cranial and transcranial Doppler techniques, to study the extra and intracranial venous district 3) The contrast ultrasound measurement of the artery-to-vein transit time that is an index of the time of cerebral circulation. 4) The study of endothelial function evaluated in vivo by measuring the vasodilatation of the brachial artery flow-mediated (FMD).

The results of both intra- and extra cranial ultrasound evaluation of arteries and veins, IMT and FMD will be compared with the alterations of cerebral perfusion and deposits of iron studied with MRI, with the biochemical and genetic markers of vascular risk, clinical features, age of onset, evolution of the disease, family history and specific rating scales, serum levels of prothrombotic factors, oxygen free radicals and endothelial factors assessed by other research groups.

A second part of the research will be devoted to the study of animal models of disease and this may provide useful information and help to speed the understanding of physiopathology of cerebral vascular changes and their relationship to neurodegenerative diseases. To this end will be developed a mouse model of chronic cerebrospinal venous insufficiency and compared with a model of autoimmune disease and a group of subjects undergoing surgical exposure and manipulation of the neck veins without ligation ("sham group"). The animals will be monitored daily and will undergo neurological tests and MRI of the brain parenchyma and the assessment of cerebral perfusion. At the age of 12 months the animals will be sacrificed and the brain will be removed and sent to the reference center for the study of brain changes.

7 - Settori di ricerca ERC (European Research Council)

LS Life Sciences

LS7 Diagnostic tools, therapies and public health: aetiology, diagnosis and treatment of disease, public health, epidemiology, pharmacology, clinical medicine, regenerative medicine, medical ethics

LS7_2 Diagnostic tools (e.g. genetic, imaging)

LS5 Neurosciences and neural disorders: neurobiology, neuroanatomy, neurophysiology, neurochemistry, neuropharmacology, neuroimaging, systems neuroscience, neurological disorders, psychiatry

LS5_10 Neuroimaging and computational neuroscience

8 - Collaborazioni con altri organismi di ricerca pubblici e privati, nazionali e internazionali, e indicazione degli eventuali collegamenti con gli obiettivi di Horizon 2020

Testo italiano

Il progetto della nostra unità di ricerca e la collaborazione con l'ente di ricerca CEINGE si collega con gli obiettivi strategici Horizon 2020 in particolare per il raggiungimento dell'obiettivo n.1 (Excellent science), nell'ambito del programma specifico relativo alla messa a punto e alla validazione di nuove tecnologie emergenti e inoltre l'obiettivo n.3 che affronta le grandi sfide globali nel settore della salute e del benessere affrontando aspetti rilevanti della patogenesi di una malattia diffusa e attualmente causa di progressiva invalidità. In particolare lo studio di modelli animali di patologia può fornire utili informazioni e consentire di accelerare la comprensione della fisiopatologia delle malattie neurodegenerative.

La collaborazione con il centro di Ingegneria genetica CEINGE sarà costituita dallo studio di Modelli animali di Sclerosi Multipla e di modelli animali sottoposti a legatura delle vene giugulari interne, allo scopo di riprodurre sperimentalmente le condizioni che caratterizzano la insufficienza Cerebrospinale cronica (CCSVI), valutare il tipo di lesioni cerebrali eventualmente indotte e confrontare con le alterazioni cerebrali presenti nei modelli animali di encefalomielite sperimentale autoimmune che è il modello di Sclerosi Multipla immuno-mediata attualmente più utilizzato.

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia neurologica del sistema nervoso centrale a eziologia ignota che si traduce in un deficit motorio, sensoriale e cognitivo.

Pertanto, la comprensione dei meccanismi patogenetici è di grande importanza. Il topo da laboratorio è diventato un modello animale di prima scelta nella ricerca biomedica, grazie ad omologie fisiologiche e genetiche con l'uomo, alla facile manipolazione e ai bassi costi di stabulazione. Zamboni ed il suo gruppo hanno ipotizzato che la CCSVI, caratterizzata dalla presenza di ostruzione/reflusso nel circolo venoso cerebrale è un potenziale agente eziopatogenetico nella SM. L'autore ha postulato che uno stravasamento di globuli rossi causato dall'ipertensione venosa può determinare un accumulo di ferro cerebrale e quindi l'attivazione della risposta immunitaria. Allo stato attuale non esiste un modello animale che riproduce gli effetti cerebrali di un'ostruzione venosa. Lo scopo di questo studio è di verificare in modelli animali gli effetti sul sistema nervoso centrale della legatura delle vene giugulari interne, comparando un gruppo di animali sottoposto a legatura mono o bilaterale delle vene giugulari con il modello sperimentale considerato il gold standard per lo studio della SM immuno-mediata rappresentato dall'Encefalite allergica sperimentale (EAE) e gruppo di controllo ("sham group") in cui sarà eseguita una manipolazione chirurgica delle vene del collo, senza legatura. Nella prima fase del nostro progetto, sarà sviluppato un modello murino di ostruzione del flusso ematico venoso cerebrale. Saranno utilizzati topi C57/black di sei settimane d'età. Sarà effettuata la legatura della vena giugulare in un primo gruppo di topi unilateralmente (UL 20 topi) e in un secondo gruppo bilateralmente (BL 20 topi). Un terzo gruppo di topi (gruppo "SHAM" 15 topi) sarà sottoposto solo all'incisione del collo, senza la legatura. Nei primi sei mesi i topi saranno sottoposti ogni settimana a test neurologici per valutare le alterazioni eventualmente indotte, successivamente saranno invece controllati ogni due settimane. Verranno inoltre acquisiti 40 topi nudi con EAE che saranno acquistati dalla Jackson Laboratory (USA).. Tutti gli animali saranno sottoposti a risonanza magnetica (RM) cerebrale 3-6 mesi dopo la legatura giugulare.

La classificazione clinica inizierà una settimana dopo l'intervento chirurgico e fino a un mese.

I modelli EAE saranno sottoposti all'eutanasia dopo 22 giorni e dopo 70 giorni dall'induzione della malattia ed il cervello ed il midollo spinale inviati per l'esame istologico.

Nella seconda fase del progetto, 18 mesi dopo la legatura giugulare, i topi saranno sottoposti ad eutanasia in seguito ad anestesia generale, e sarà effettuato l'esame istologico del tessuto cerebrale.

Saranno confrontati i risultati delle valutazioni neurologiche, della RM e dell'esame istologico del Sistema Nervoso Centrale dei gruppi UL, BL, SHAM e EAE.

Gli studi sugli animali saranno effettuati in accordo alle raccomandazioni NIH e l'approvazione del comitato istituzionale di ricerca sugli animali. La cura degli animali e l'uso umano e il trattamento dei topi sarà in stretta conformità con le linee guida istituzionali, la guida per la cura e l'uso di animali da laboratorio (National Academy of Sciences, Washington, DC, 1996), e l'Associazione per la valutazione e l'accreditamento del laboratorio Animal Care International (Rockville, MD, 1997). Le procedure relative all'impiego di animali saranno conformi a tutte le norme di protezione degli animali utilizzate ai fini della ricerca, comprese quelle del DL 116/92. Gli esperimenti descritti nella proposta verranno effettuati a seguito del regolamento interno dettagliato redatto in base a: Workam P., et al. (1998) Comitato di Coordinamento per la Ricerca sul Cancro Regno Unito (Linee guida per il benessere degli animali in neoplasia sperimentale (Br. J. Cancer 77: 1-10).

Modelli animali di CCSVI sottoposti a legatura delle vene giugulari

I topi (C 57/black) saranno sottoposti ad anestesia generale (100mg/kg chetamina + 10 mg / kg IP xylazina o una miscela di isoflurano + ossigeno per via inalatoria). Il pelo sarà rimosso e sarà eseguita una disinfezione della parte ventrale del corpo. A questo punto, sarà eseguita un'incisione della pelle e del tessuto sottocutaneo nella regione laterale del collo dalla spalla alla clavicola. Sarà effettuato lo scollamento dei tessuti molli perivascolari e l'isolamento della vena giugulare. L'occlusione vascolare sarà ottenuta mediante legatura con sutura assorbibile 8-0 (Safil), sutura continua del tessuto cutaneo e sottocutaneo con sutura assorbibile 8-0 (Safil). Questi topi, e i topi operati per finta, saranno analizzati con RM prima e dopo la legatura chirurgica e a 3 e 6 mesi dopo la legatura della vena giugulare.

I 40 modelli murini di encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE), saranno di due fenotipi differenti: EAE acuta e recidivante (associata alla formazione di lesioni infiammatorie demielinizzanti focali nella materia bianca ° WBI In Vivo Model: PLP139-151 peptide-induced EAE Model in SJL Mice) e EAE cronica Progressiva (associata con un danno diffuso assonale e sostanza bianca apparentemente normale e demielinizzazione della materia grigia ° WBI In Vivo Model: MOG35-55 peptide-induced EAE Model in C57BL/6 Mice).

Valutazione clinica

La valutazione clinica inizierà una settimana dopo l'intervento chirurgico e ripetuta periodicamente fino a 18 mesi.

Nei modelli EAE la malattia compare tra il II e IV settimana. La malattia è caratterizzata da una paralisi agli arti posteriori che inizia dalla coda e arriva a coinvolgere gli arti posteriori e anteriori. La malattia è classificata in una scala da 0 a 5.. La valutazione clinica verrà effettuata con: analisi rotarod, osservazione dell'attività locomotoria spontanea, comportamento simile all'ansietà sarà misurato in un box luce / buio, sarà valutata la risposta agli stimoli acustici caratterizzata da un riflesso di allarme ad uno stimolo uditivo inaspettato.

Grado 0 Non c'è alcuna differenza osservabile da animali naïve

Grado 1 Perdita di tonicità della coda o debolezza degli arti posteriori (ma non di entrambi). La perdita di tonicità della coda è giudicata in topi che mostrano cedimenti della coda, la quale non può essere sollevata.

La punta della coda non riesce ad arricciarsi. Andatura ondeggiante nel momento in cui l'animale cammina su una superficie piana. Gli arti posteriori sono aperti, e la posizione posteriore si abbassa.

Grado 2 Topi che presentano una coda molle e mostrano debolezza degli arti posteriori, come definito di grado 1

Grado 3 Topi che mostrano parziale paralisi degli arti posteriori, definita come la capacità di un topo di spostare uno o entrambi gli arti posteriori di una certa misura, ma non a mantenere la postura o camminare

Grado 4 Topi che non possono muovere gli arti posteriori. L'animale si muove solo trascinando se stesso con i suoi arti anteriori. A questo punto si osserva spesso una paralisi spastica e atrofia degli arti posteriori e della parte inferiore del corpo. In questa fase ai topi è dato del cibo, che può essere inumidito, sul pavimento della gabbia, delle bottiglie con tubi lunghi, e delle iniezioni quotidiane di soluzione salina per via sottocutanea così da prevenire la morte da disidratazione.

Grado 5 Stadio terminale. Questi topi mostrano una totale incapacità di muoversi a causa di paralisi di tutti gli arti.

Studio con RM

Lo studio RM cerebrale sarà effettuato con apparecchio Bruker 9.4 T dedicato a piccoli animali, installato presso il CEINGE. Gli animali saranno anestetizzati (chetamina/xilazina 100mg/10mg/Kg) e saranno posizionati nella RM in posizione prona, all'interno di un pad con acqua calda per mantenere la temperatura corporea entro il range fisiologico. La durata totale dell'esame sarà di 60 minuti. Per tutti i modelli utilizzati lo studio RM comprenderà l'acquisizione di un set d'immagini strutturali convenzionali T2-pesate con tecnica TSE, per valutare con tecniche validate in letteratura la presenza e l'estensione delle alterazioni macro-strutturali e dell'edema.

Studi per la valutazione delle alterazioni della Barriera Emato-encefalica saranno effettuati dopo iniezione i.v. di 0.1 mmol/kg di sale dimegluminico dell'acido gadopentetico (Magnevist, Schering SpA), una molecola ad alta rilassività T1 che non passa la barriera emato-encefalica in condizioni fisiologiche. La presenza di cellule captanti nano-colloidi all'interno delle lesioni verrà verificata mediante l'acquisizione di immagini pesate in suscettività magnetica (DP/T2*-pesate) dopo la somministrazione i.v. di 100 µL di FeraSpin XS-XXS (Viscoper, Miltenyi Biotec). Inoltre la caratterizzazione delle alterazioni micro-strutturali e di coerenza delle fibre di sostanza bianca, e la differenziazione del danno apprezzabile alle immagini pesate in T2 in edema citotossico, edema vasogenico, e gliosi, verranno effettuate mediante l'acquisizione d'immagini pesate in diffusione >=24 direzioni, usando una sequenza EPI per l'acquisizione del tensore di diffusione (DTI) che permette una caratterizzazione micro-strutturale tridimensionale del tessuto cerebrale e in particolare delle fibre di sostanza bianca. Dal DTI verranno ricostruite sia mappe di coerenza delle fibre (Anisotropia Frazionaria), che dei coefficienti apparenti di diffusività, che saranno correlate al grado di atrofia globale, misurato sulle immagini T2-pesate.

Una volta sacrificati gli animali, saranno valutate le conseguenze istopatologiche a livello cerebrale in topi con EAE, in topi sottoposti a occlusione di entrambe le giugulari, in topi sottoposti a occlusione di una sola giugulare e nei topi di controllo. Tutti i topi con occlusione giugulare e controllo saranno sacrificati umanamente dopo 18 mesi, il gruppo EAE nei giorni 22 e 70 per EAE acuta e cronica, mediante un'overdose di anestetico e perfusi con paraformaldeide al 4% in PBS (pH 7.2). I cervelli ed il midollo spinale saranno rimossi, fissati in fissativo nella stessa notte a 4 ° C, inclusi in paraffina e tagliati al microtomo in sezioni di 5 µm di spessore. L'analisi verterà sullo studio delle alterazioni morfologiche con tecniche di istologia (colorazione ematossilina/eosina), istochimiche (colorazione Luxol fast blue per evidenziare il grado di demielinizzazione) e immunoistochimiche per la caratterizzazione della componente cellulare infiammatoria come linfociti T (CD3, CD4 e CD8) e macrofagi (CD68).

Gli infiltrati perivascolari e la demielinizzazione saranno studiati nell'EAE acuta con H & E e Luxol Fast Blue rispettivamente. La patologia assonale e gli infiltrati saranno studiati nell'EAE cronica e in tutti gli altri modelli con metodo d'impregnazione Bielschowsky con argento modificato, in combinazione con Ematossilina. Quantificazione della patologia del Sistema Nervoso Centrale

La valutazione sarà effettuata da due operatori in cieco, con microscopia ottica, fluorescenza e confocale (Zeiss Axioplan-2 e confocale) con l'aiuto di una telecamera CCD. Saranno valutati a seconda della colorazione, 5-7 sezioni selezionate in modo casuale (distanziati di almeno 60µm) per i tessuti (cervello o midollo spinale) per animale. La valutazione includerà il cervello (corteccia, corpo calloso, i gangli basali, ippocampo, tronco encefalico, cervelletto) e il midollo spinale.

Saranno utilizzati i seguenti protocolli di valutazione

a) processi infiammatori saranno studiati con ingrandimenti 20x del cervello e del midollo spinale. Il numero totale di cellule infiltranti perivascolari o parenchimali saranno espressi come cells/mm2, mentre la dimensione di focolai infiammatori, come numero medio di cellule infiltranti per infiltrazione ("cellule / inf")

b) Demielinizzazione PLP-EAE sarà valutata in campi ottici 40x, utilizzando una griglia prefrontale microscopio, come l'area bianca% di materia demielinizzata

c) L'assonopatia sarà valutata in MOG-EAE in campi ottici 20x utilizzando 2 diverse scale semiquantitative: per danno assonale (AI), 0 = nessuno AI, 1 + = assoni distrofici sparsi (assoni lesionati non ancora sezionati) 2 + = lieve AI (assoni distrofici e 1 assone sezionato) 3 + = moderato AI (assoni distrofici e 2-4 assoni sezionati) 4 + = grave AI (> 4 assoni sezionati). Inoltre, per la perdita assonale (AL) sarà assegnato un punteggio 0 = densità normale assonale, 1 + = <25% AL, 2 + = lieve AL (26-50%), 3 + = da moderata a grave (51-75%) e AL 4 + = grave AL (> 75%).

d) Gli astrociti saranno contati in campo ottico 40x come GFAP cellule positive (Astrocytes/mm2) nel cervello e il midollo spinale

e) La microglia sarà identificata sia sulla base della loro morfologia cellulare e la lectina-positività (Biliardo et al, 2006; Sunnemark et al, 2003) o Iba1-positività, e sono contati in campo ottico 40x nel cervello e nel midollo spinale (microglia/mm2)

f) Le cellule infiammatorie perivascolari per focolai infiammatori saranno contate sotto campi 40x nel cervello e nel midollo spinale e il loro numero espresso come

percentuale% di cellule positive per focolai infiammatori.

Grigoriadis, N., Ben-Hur, et al 2004. Axonal damage in multiple sclerosis: a complex issue in a complex disease. Clin Neurol Neurosurg. 106, 211-7.
Grigoriadis, N., Grigoriadis, S., et al, 2006. Neuroinflammation in multiple sclerosis: evidence for autoimmune dysregulation, not simple autoimmune reaction. Clin Neurol Neurosurg. 108, 241-4.
Williams K C, Ulvestad E, and Hickey W F Immunology of multiple sclerosis. Clin. Neurosci. 1994; 2, 229-245.
Miller S. D. Pathogenesis of Theiler's murine encephalomyelitis virus induced demyelinating disease—a model of multiple sclerosis. ACLAD Newsletter 1995; 16, 4-6.
Swanborg, RH. Experimental autoimmune encephalomyelitis in rodents as a model for human demyelinating disease. Clin. Immunol. Immunopathol. 1995; 77,4-13.
Emerson MR, Gallagher RJ et al Enhancing the ability of experimental autoimmune encephalomyelitis to serve as a more rigorous model of multiple sclerosis through refinement of the experimental design. Comp Med. 2009; 59(2):112-28.
Hall SW, Cooke A. Autoimmunity and inflammation: murine models and translational studies. Mamm Genome. 2011;22(7-8):377-89.
Linker RA, Kroner A et al. Iron particle-enhanced visualization of inflammatory central nervous system lesions by high resolution: preliminary data in an animal model. Am J Neuroradiol 2006; 27:1225-1229.
Mackenzie-Graham A, Rinek GA et al Cortical atrophy in experimental autoimmune encephalomyelitis: In vivo imaging. Neuroimage. 2012;60(1):95-104.

Testo inglese

The design of our research unit and collaboration with the research institution CEINGE connects with the Horizon 2020 strategic objectives, in particular for achieving Objective 1 (Excellent science), under the specific program on development and validation of new emerging technologies and also the objective 3 which addresses the global challenges in health and wellness by addressing relevant aspects of the pathogenesis of a common disease and is currently due to progressive disability.

In particular the study of animal models of disease may provide useful information and help to speed the understanding of the pathophysiology of neurodegenerative diseases.

The collaboration with CEINGE - Biotecnologie Avanzate (a non-profit consortium that deals with advanced biotechnologies and their possible applications) will include the study of animal models of multiple sclerosis and animal models subjected to ligation of the internal jugular veins, in order to reproduce experimentally the conditions that characterize the chronic cerebrospinal insufficiency (CCSVI), evaluate the any type of brain injury-induced and brain changes and compare with brain lesions detectable in animal models of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), which is the immune-mediated model of multiple sclerosis widely used. The laboratory mouse has become the animal model of choice in the biomedical research, due to physiological and genetic homology with humans, to the feasible genetic manipulation, and to the lower costs of maintenance.

Multiple sclerosis (MS) is a progressive neurologic disorder of the CNS that results in motor, sensory, and cognitive impairment. Zamboni and colleagues postulated that Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency (CCSVI) is a potential etiopathogenic entity in Multiple Sclerosis. The author postulated that an extravasation of red blood cells induced by a venous hypertension determine an iron overload and the activation of the immune response.

Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) is an experimental model of immune-mediated demyelination and axonopathy within the Central Nervous System (CNS) of susceptible animals, using the triggering of various myelin antigens.

Actually, an animal model that reproduce the cerebral effects of venous obstruction, venous hemodynamic change and of iron accumulation does not exist.

Aim of our study is to test in animal models the effects the ligation of internal jugular veins on the cerebral nervous system compared with a model that is considered the gold standard for the study of experimental autoimmune MS (EAE) and with a control group ("sham group") in which a surgical manipulation of cervical veins without ligation will be performed.

The role of protocol according to the objectives of the research unit is to answer two questions:

- a) An altered cerebral venous hemodynamics could induce alteration of brain?
- b) The changes induced are comparable to those that are the basis of immune-mediated demyelinating diseases?

The results could improve the knowledge of the pathophysiology of Multiple Sclerosis

In the first phase of our project, will be developed a mouse model of CCSVI. C57/black mice of six week of age will be used. A ligature of the jugular vein, in a first group of mice unilaterally (UL 20 mice), in a second group bilaterally (BL 20 mice). A third group of mice (sham operated mice, 15 mice) undergo only to the incision of the neck without the ligature. In the first six months mice will be evaluated with neurologic tests every week. After the mice will be evaluated every two weeks.

We will also acquired 40 mouse models of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) characterized by two different phenotypes: Acute and Relapsing EAE (Pathologically associated with the formation of focal inflammatory demyelinating lesions in the white matter. ° WBI In Vivo Model: PLP139-151 peptide-induced EAE Model in SJL Mice) and Chronic Progressive EAE (Pathologically associated with a widespread axonal damage in the normal appearing white matter and massive demyelination in the grey matter, particularly in the cortex. ° WBI In Vivo Model: MOG35-55 peptide-induced EAE Model in C57BL/6 Mice).

All UL, BL and sham animals will be subjected to brain MRI 3-6 months after ligation of jugular vein.

EAE models will be subjected to brain MRI 10 days and 60 days after induction of the disease and euthanasied after 22 days and 70 days.

In the second phase of the project, 18 months after jugular ligation, the mice will be euthanized after general anesthesia, and will be carried out histological examination of brain tissue.

Will be compared to the results of neurological evaluation, MRI and histology of the CNS group UL, BL, sham and EAE.

Animal studies will be performed in accordance with NIH recommendations and the approval of the institutional animal research committee. Animal care and humane use and treatment of mice will be in strict compliance with institutional guidelines, the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy of Sciences, Washington, DC, 1996), and the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (Rockville, MD, 1997). The procedures related to animal use will be conformed to all regulations protecting animals used for research purposes, including those of the DL 116/92. The experiments described in the proposal will be performed following the detailed Internal Regulation drawn-up according to: United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (Guidelines for the welfare of animals in experimental neoplasia. Br. J. Cancer 77: 1-10).

Animal models of jugular veins ligation

Mice will undergo to general anesthesia (100mg/kg ketamine + xylazine 10 mg / kg IP or mixture of isoflurane + inhaled oxygen). Hair will be removed and we'll perform a disinfection of the ventral neck. At this point it could be possible to perform an incision of skin and of subcutaneous tissue in the lateral region of the neck from the shoulder to the collar bone. Blunt dissection of the perivascular soft tissues and isolation of the jugular vein will be achieved. Vessel occlusion will be obtained by ligation with absorbable suture 8-0 (8-0 Safil), continuous Suture of skin and subcutaneous tissues with 8-0 absorbable suture(Safil 8-0) will be desirable.

Those mice will be analyzed with MRI before and after the surgical ligation and at 3 and 6 month after of jugular vein ligation as well as sham operated mice.

Clinical Grading of UL, BL, CTRL will start 1 week after surgery and up to 18 month.

Clinical Grading of animal models

The clinical grading will be performed with: rotarod analysis, spontaneous locomotor activity observation, Anxiety-like behavior will be measured in a light/dark box (TSE),The acoustic startle response (SR) characterized by a startle reflex to an unexpected auditory stimulus will be evaluated.

Grade 0 There is no observable difference from naïve animals

Grade 1 This grade is assigned to mice that have lost tail tonicity or show hindlimb weakness (but not both). Loss of tail tonicity is judged in mice that, when held aloft by the base of the tail, show sagging of the tail, and the tail cannot be lifted.

In addition, the tip of the tail fails to curl. Hind-limb weakness is defined by the objective criterion that, when placed on the wire screen of the cage, the animal's legs fall through the screen as it tries to walk. A waddling gait can also be observed as the animal walks on a flat surface. The rear limbs are splayed, and the rear posture is lowered.

Grade 2 This grade is assigned to mice that present both a limp tail and show hind-limb weakness as defined in grade 1

Grade 3 This assignment is given to mice that show partial hind-limb paralysis, defined as the ability of a mouse to move one or both hind limbs to some extent, but not maintain posture or walk

Grade 4 This grade is assigned to mice that cannot move their hind limbs. The animal moves only by dragging itself with its front limbs. A spastic paralysis and atrophy of the hind limbs and lower body are often observed at this point. Mice at this stage are given food (that can be moistened) on the cage floor, bottles with long sipper tubes, and daily injections of subcutaneous saline to prevent death by dehydration.

Grade 5 This grade is assigned to the most severe end-stage assessment. These mice show a complete inability to move because of paralysis in all limbs. In addition, any animals that consistently show high grades and die should be given a grade of 5. Mice that reach this stage and are moribund

MRI STUDIES

MRI studies will be performed with a dedicated MRI scanner 9 Tesla (Bruker), using the acquisition of a set of conventional structural T2-weighted images with TSE technique, and techniques to assess the presence and the extension of the macro-structural and micro-structural alterations and edema in the various diseases. Studies will be performed after iv injection of 0.1 mmol / kg of dimeglumine salt of gadopentetic acid (Magnevist, Schering SpA), a molecule of high T1 relaxivity that does not pass the blood-brain barrier under physiological conditions. We will verify if cells will uptake nano-colloids within lesions through the acquisition of magnetic susceptibility weighted images (DP/T2 *-weighted) after iv administration of 100 l of FeraSpin XS-XXS (Viscover, Miltenyi Biotec). Furthermore, the characterization of the micro-structural appreciable damage will be evaluated through the acquisition of DWI >= 24 directions, using a EPI sequence for the acquisition of the diffusion tensor (DTI) that allows a micro-structural characterization of the three-dimensional brain tissue and in particular of white matter. diffusione (DTI) che permette una caratterizzazione micro-strutturale tridimensionale del tessuto cerebrale ed in particolare delle fibre di sostanza bianca. From the DTI data, the maps of fiber coherence (Fractional Anisotropy) and of apparent diffusion coefficients (ADC) will be obtained, and will be correlated with the degree of global brain atrophy, measured on T2-weighted images

Once sacrificed animals, we will evaluate the consequences histopathological that occur in the brain in mice in which it was induced 's EAE in mice subjected to occlusion of both jugular veins, in mice subjected to occlusion of a single jugular and in the control mice. All mice with jugular occlusion and control will be sacrificed after 18 months in the EAE on days 22 and 70 for acute and chronic EAE, using an overdose of anesthetic and perfused with 4% paraformaldehyde. Brains and spinal cords will be removed, post-fixed in the same fixative overnight at 4°C and routinely processed for paraffin embedding and 6µm serial longitudinal or sagittal sections.

The project aim is the evaluation the histopathologic lesions in the cerebral tissue of mice in which it has been induced the Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), and in mice with occlusion of both jugular veins, mice with occlusion of a single jugular vein and control mice.

This study will be designed to investigate the morphologic alterations by means of histologic techniques (Hematoxylin and Eosin staining), histochemical techniques (Luxol fast blue staining in order to evidence the degree of demyelination) and immunostaining for the characterization of the inflammatory cells like lymphocytes T (CD3, CD4 and CD8 TH1 and) and macrophages (CD68).

Perivascular infiltrates and demyelination in acute EAE will be studied with H&E and Luxol Fast Blue respectively. Axonal pathology and infiltrates in chronic EAE will be studied using a modified Bielschowsky silver impregnation method combined with Haematoxylin counterstaining.

Evaluation of CNS pathology

Quantification of pathology will be performed by two blinded investigators, using light, fluorescent and confocal microscopy with the aid of a CCD camera.

Depending on the staining, 5-7 randomly selected sections (spaced at least 60µm apart) will be evaluated per tissue (brain or spinal cord), per animal. Evaluation included brain (cortex, corpus callosum, basal ganglia, hippocampus, brain stem, cerebellum) and spinal cord in both EAE models, unless noted differently.

The following evaluating protocols will be used: a) Inflammatory processes were studied under 20x optical fields in brain and spinal cords. The total number of infiltrating cells (cells)-perivascular or parenchymal- were expressed as cells/mm2, whereas the size of inflammatory foci, as the mean number of infiltrating cells per infiltration ("cells/inf"). b) Demyelination in PLP-EAE will be evaluated under 40x optical fields, using a microscope prefrontal grid, as the % demyelinated white matter area. c) Axonopathy will be evaluated in MOG-EAE under 20x optical fields using 2 different semiquantitative scales: for axonal injury (AI), we assigned 0 = no AI, 1+ = scattered dystrophic axons (injured axons not yet being cut) without any axonotomy (a dissected axon defined as spheroid or ovoid), 2+ = mild AI (dystrophic axons and 1 axonotomy), 3+ = moderate AI (dystrophic axons and 2-4 axonotomies) and 4+ = severe AI (>4 axonotomies). In addition, for axonal loss (AL) we assigned 0 = normal axonal density, 1+ = <25% AL, 2+ = mild AL (26-50%), 3+ = moderate to severe (51-75%) AL and 4+ = severe AL (>75%). d) Astrocytes will be counted under 40x optical fields as GFAP-positive cells (astrocytes/mm2) in the brain and spinal cords. e) Microglia populations will be identified either on the basis of their cellular morphology and lectin-positivity (Billiards et al., 2006; Sunnemark et al., 2003) or Iba1-positivity, and were counted under 40x optical fields in the brains and spinal cords (microglia/mm2). e) perivascular inflammatory cells per inflammatory foci were counted under 40x optical fields in brain and spinal cord and their numbers were expressed as a % percentage of positive cells per inflammatory foci.

Grigoriadis, N., Ben-Hur, T., Karussis, D., Milonas, I., 2004. Axonal damage in multiple sclerosis: a complex issue in a complex disease. Clin Neurol Neurosurg. 106, 211-7.

Grigoriadis, N., Grigoriadis, S., Polyzoidou, E., Milonas, I., Karussis, D., 2006.

Neuroinflammation in multiple sclerosis: evidence for autoimmune dysregulation, not simple autoimmune reaction. Clin Neurol Neurosurg. 108, 241-4.

Williams K C, Ulvestad E, and Hickey W F Immunology of multiple sclerosis. Clin. Neurosci. 1994; 2, 229-245.

Miller S. D. Pathogenesis of Theiler's murine encephalomyelitis virus induced demyelinating disease—a model of multiple sclerosis. ACLAD Newsletter 1995; 16, 4-6.

Swanborg, RH. Experimental autoimmune encephalomyelitis in rodents as a model for human demyelinating disease. Clin. Immunol. Immunopathol. 1995; 77,4-13.

Emerson MR, Gallagher RJ, Marquis LG, LeVine SM. Enhancing the ability of experimental autoimmune encephalomyelitis to serve as a more rigorous model of multiple sclerosis through refinement of the experimental design. Comp Med. 2009; 59(2):112-28.

Hall SW, Cooke A. Autoimmunity and inflammation: murine models and translational studies. Mamm Genome. 2011;22(7-8):377-89.

Linker RA, Kroner A, Horn T, Gold R, Maurer M, Bendszus M. Iron particle-enhanced visualization of inflammatory central nervous system lesions by high resolution: preliminary data in an animal model. Am J Neuroradiol 2006; 27:1225-1229.

Mackenzie-Graham A, Rinek GA, Avedisian A, Gold SM, Frew AJ, Aguilar C, Lin DR, Umeda E, Voskuhl RR, Alger JR. Cortical atrophy in experimental autoimmune encephalomyelitis: In vivo imaging. Neuroimage. 2012;60(1):95-104.

Seewann A, Enzinger C, Filippi M, et al. MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain: a review of reported findings. J Neurol 2008;255:1-10.

[Allegato 1 lettera d'intenti CEINGE](#)

[Allegato 2 Letter of intent CEINGE](#)

9 - Parole chiave

Testo italiano

METODICHE DI IMAGING ULTRASONOGRAFICO

SCLEROSI MULTIPLA

DIAGNOSTICA RADIOLOGICA

Testo inglese

ULTRASOUND IMAGING

MULTIPLE SCLEROSIS

DIAGNOSTIC IMAGING

10 - Stato dell'arte

Testo italiano

Il meccanismo alla base della diffusa degenerazione assonale nella sclerosi multipla (SM) non è ancora pienamente compreso. Una delle ipotesi è che le componenti immunologiche ben documentate della SM possano interagire con il sistema vascolare e secondariamente determinare anomalie vascolari e di perfusione. Il ruolo delle alterazioni micro e macrovascolari nella patogenesi della SM è un aspetto poco esplorato che potrebbe avere importanza nella formazione delle lesioni e nella progressione della malattia.

Negli ultimi anni numerosi studi hanno riportato anomalie vascolari in pazienti con MS:

1. Dati epidemiologici suggeriscono che i pazienti con SM hanno un rischio maggiore della popolazione generale di sviluppare un ictus ischemico (1-4).

2. Studi d'imaging in pazienti con SM evidenziano una riduzione della perfusione cerebrale che coinvolge vaste aree del cervello anche della sostanza bianca apparentemente normale.

3. La SM è stata associata in alcuni recenti studi con un'alterazione del sistema venoso cerebrale definita insufficienza venosa cronica cerebrospinale (CCSVI).

L'eccesso di mortalità cardiovascolare nei pazienti con SM allo stato attuale delle conoscenze non può essere spiegato, ed è stato attribuito principalmente alla riduzione dell'attività fisica (5-6). In pazienti con SM sono state rilevate alterazioni della funzione endoteliale, attivazione piastrinica e un aumento della concentrazione di omocisteina plasmatica, che è un fattore indipendente di rischio cardiovascolare (7-9). Queste evidenze suggeriscono che la maggiore frequenza d'ictus ischemico in MS potrebbe essere dovuta alla convergenza di fattori infiammatori, stress ossidativo, e all'aumento delle concentrazioni di omocisteina che potrebbero determinare disfunzione endoteliale.

I risultati finora disponibili sulla perfusione cerebrale, indicano la presenza di alterazioni perfusionali molto precoci durante la fase infiammatoria della malattia (10-14) e una generalizzata ipoperfusione della sostanza grigia rispetto ai controlli sani (15). Uno dei primi studi effettuati ha dimostrato che nei pazienti con sclerosi multipla nella sostanza bianca apparentemente normale un tempo medio di transito ematico cerebrale prolungato e una riduzione del flusso ematico cerebrale (CBF) (16). Una diminuzione del CBF è stata rilevata maggiormente nella SM primaria progressiva confrontata con la forma recidivante-remittente, ed è fortemente correlata con il flusso ematico periventricolare e i parametri di valutazione clinica della gravità della malattia (EDSS) (17-18). Una diminuzione del CBF è stata dimostrata anche nelle forme precoci di malattia (CIS e RR) rispetto ai controlli sani (19). Ciò potrebbe implicare che i disturbi vascolari sono presenti all'inizio della malattia e sono progressivi. Altri studi hanno anche dimostrato una significativa correlazione tra il grado di riduzione del CBF e risultati dei test neuropsicologici (20) e la fatica fisica.

Recentemente il gruppo di studio dell'Università di Ferrara, coordinato dal Prof Paolo Zamboni, ha ipotizzato che la CCSVI possa avere un ruolo eziologico nella SM. Il gruppo di studio ha messo a punto un protocollo ecografico specifico che combina lo studio del distretto venoso extra e intracranico con eco-color Doppler e Doppler transcranico ed ha sottoposto a questo esame 65 pazienti con SM e 235 pazienti di controllo (21). Utilizzando cinque parametri ecografici, sono stati considerati affetti da CCSVI i pazienti che presentavano positività di almeno due dei cinque criteri. I risultati dello studio hanno dimostrato anomalie vascolari venose nel 100% dei pazienti con SM e nello 0% dei controlli sani. Questi pazienti sono stati poi sottoposti a esame flebografico che ha confermato il risultato dell'esame ecografico. Tuttavia questi dati non sono stati confermati da altri centri (22-25), mettendo in forte discussione la riproducibilità della metodica ecografica utilizzata. Nel più grande studio effettuato fino ad oggi (26) la CCSVI è stata rilevata nel 62,5% nei pazienti con sclerosi multipla, nel 45,8% dei pazienti con altre malattie neurologiche, nel 42,1% dei pazienti con CIS e nel 25,5% dei soggetti normali di controllo. Allo stato attuale, pertanto, non vi sono evidenze scientifiche sufficienti e conclusive e anche se si dovesse presumere che un'alterazione del deflusso venoso cerebrale sia presente nei pazienti con SM è necessario integrare questi dati con le note alterazioni autoimmuni e infiammatorie dimostrate nella SM. Il gruppo di studio del prof. Zamboni ipotizza che lo stravaso perivenulare di eritrociti, secondario all'ipertensione venosa indotta dalla CCSVI, potrebbe determinare un sovraccarico di ferro e l'attivazione della risposta immunitaria (27-28).

L'ecografia è una tecnica d'imaging non invasiva che consente la misurazione quantitativa delle alterazioni vascolari. La misura dello spessore medio-intimale della parete delle arterie (IMT) con ecografia B-mode ad alta risoluzione ha svolto un ruolo centrale in molti studi epidemiologici, ed è sempre più utilizzata per la valutazione del danno vascolare (29-30). Nell'uomo l'approccio sperimentale più utilizzato per lo studio della funzione endoteliale è quello di valutare la reattività vascolare ad agonisti e antagonisti endotelio-dipendenti in un distretto vascolare. Sono stati validati stimoli che possono attivare l'endotelio attraverso l'aumento del flusso plasmatico e quindi dello "shear stress", una metodologia conosciuta con il nome di studio della "flow-mediated dilation" (FMD). Questa tecnica è utilizzata per lo studio della funzione endoteliale a livello dell'arteria brachiale (31-32).

Questa tecnica si basa sulla capacità dell'endotelio di percepire il flusso ematico tangenziale attraverso un recettore di superficie, che apre i canali del potassio e porta al rilascio di ossido nitrico (NO). La disfunzione dell'endotelio è identificata sulla base di una ridotta vasodilatazione o vasocostrizione. L'inibizione dell'ossido nitrico-sintetasi riduce la vasodilatazione brachiale flusso-mediata di circa il 70%. Dal punto di vista metodologico la tecnica prevede di indurre una breve ischemia (in genere 5 min) a livello dell'avambraccio per poi misurare con metodica ecografica le variazioni di calibro dell'arteria brachiale indotte dall'aumento di flusso causato dalla vasodilatazione post-ischemica distale. Sono stati descritti vari metodi di misurazione del tempo di circolazione cerebrale come l'Angiografia digitale, la CT dinamica, la RM, la scintigrafia cerebrale e l'ecografia (34-37). Il tempo di transito artero/venoso cerebrale è stato considerato un indicatore del tempo di circolazione cerebrale (38). L'ecografia con mezzo di contrasto (CUS) è uno strumento d'imaging non invasivo per la valutazione del microcircolo ed è stato utilizzato per lo studio in vivo di alterazioni della regolazione microcircolatoria a livello arteriolare, capillare e post-capillare. I mezzi di contrasto ecografici sono costituiti da microbolle contenenti gas che, a differenza dei mezzi di contrasto diffusibili comunemente utilizzati in metodiche come la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata, sono puri agenti intravascolari. Partendo dal presupposto che il tempo richiesto dall'agente di contrasto ecografico per passare dal distretto arterioso cerebrale a quello venoso dovrebbe essere più lungo in caso di alterazioni microcircolatorie del distretto in esame la metodica CUS con analisi delle curve intensità/tempo può essere utilizzata per valutare la perfusione (39). In un recente studio abbiamo dimostrato che i pazienti MS, confrontati a soggetti normali, hanno un tempo di circolo cerebrale valutato con metodica CUS significativamente prolungato e un flusso retrogrado più frequente nelle vene giugulari interne (40). Questi risultati supportano l'ipotesi di una componente vascolare nella sclerosi multipla, il cui ruolo rimane comunque poco chiaro.

Testo inglese

The underlying mechanism of the widespread axonal degeneration in Multiple Sclerosis (MS) is not yet fully understood. One hypothesis is that the well documented immune components of MS could interact with the vascular system and secondarily determine vascular and perfusion abnormalities. Microvascular abnormalities are under explored facets of MS pathogenesis that could play a crucial role in formation of the MS lesions and disease progress.

In recent years, several studies have reported vascular abnormalities in patients with MS:

1. Epidemiological data suggest that patients with MS might have an increased risk of developing ischaemic stroke.

2. Imaging studies in patients with MS suggest a decrease in cerebral perfusion that affects widespread areas including the normal-appearing white matter (NAWM).

3. MS has been associated with reduced Cerebral Nervous System venous blood drainage, which is referred to as chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI).

In comparison with age-matched general population, patients with MS have an increased risk of ischaemic stroke, myocardial infarction, and heart failure in the first year after diagnosis and during 30-year-long follow-up period (1-4). The excess cardiovascular mortality in patients with MS could not be explained at the time, and the findings were mainly attributed to lower levels of physical activity (5-6). Alterations in endothelial function, as well as platelet activation and thrombophilia, and higher concentration of plasma homocysteine, that is an independent cardiovascular risk factor, have been reported in patients with MS than in healthy controls (7-9). These evidences suggests that the increased frequency of ischaemic stroke in MS might be mediated through converging inflammatory pathways, oxidative stress, and raised homocysteine concentrations leading to endothelial dysfunction.

Although in multiple sclerosis only few perfusion studies have been published so far, findings of very early focal perfusion changes during the inflammatory phase of the disease (10-14) and of generally reduced grey matter perfusion were reported in MS patients compared to healthy controls (15). One of the early studies showed that NAWM in MS patients had prolonged mean transit time and decreased cerebral blood flow (CBF) when compared with age-matched controls (16). The conclusion from their research was that "We interpret our findings of diminished perfusion in NAWM as evidence that MS has a primary vascular pathogenesis." A greater CBF decrease was found in primary progressive MS when compared with Relapsing Remitting MS, and was strongly correlated with estimated disease severity score (EDSS) and periventricular CBF (17-18). Studies have also shown correlation between degree of CBF decrease and decline in neuropsychological testing and fatigue (19-20). A decreased CBF was demonstrated in NAWM in both CIS and RRMS patients compared with controls (19). This could imply that the vascular disturbances are present at disease onset and are progressive.

CCSVI has recently been proposed to be etiologic to MS by Paolo Zamboni and colleagues. They performed a specialized ultrasound protocol combining extracranial and transcranial Doppler (TCD) techniques, in a total of 65 MS patients and 235 control patients (21). Five specific parameters were evaluated and patients were considered to have an abnormal ultrasound, if any two of the five criteria were present, with 100% of MS patients and 0% of controls meeting those criteria. Venography confirmed stenosis of either jugular vein in 91% of MS patients and the azygous vein in 86%, whereas none of 48 control patients, showed any stenosis. However Zamboni's results have not been consistently duplicated by other centers (22-25), calling into question the reproducibility of this technique. In the largest CCSVI study to date (26) CCSVI was detected in 62.5% in MS patients, 45.8% in OND patients, 42.1% in CIS patients and 25.5% in HCs. At this present time, there does not appear to be sufficient conclusive evidence and there are reproducible differences on ultrasound between MS and control patients. Even if one were to presume that there was a venous outlet component to multiple sclerosis, it would be necessary to integrate that theory with the known autoimmune and inflammatory background of MS. Zamboni proposes that there is local, perivenular erythrocyte extravasation secondary to CCSVI, which results in iron overload and activation of the immune response (27-28).

Ultrasound, a safe, reliable, and relatively inexpensive imaging technique that allows a quantitative measurement of the vascular disease. Measurement of intimal-media thickness (IMT) with high-resolution B-mode imaging has played a central role in many epidemiological studies and is used increasingly for assessment of the atherosclerosis prevention trials (29-30). Endothelial function can be assessed clinically in the peripheral circulations by monitoring the vasodilation produced

by the administration of endothelium-dependent agonists, such as acetylcholine, or by increased blood-flow shear (flow-mediated vasodilation). Dysfunctional endothelium can be identified by reduced vasodilation or vasoconstriction. During the 1990s, a technique measuring brachial artery flow-mediated vasodilation was developed to facilitate the repetitive and noninvasive measurement of endothelial function. (31-32). This technique is based on the endothelium's ability to sense blood-flow shear through a surface receptor, which opens a potassium channel, leading to the release of nitric oxide. Inhibition of nitric oxide synthase reduces brachial artery flow-mediated vasodilation about 70%. Various methods for measurement of cerebral circulation transit time have been described using Digital Angiography, dynamic CT, MR, scintigraphic, or ultrasound approaches (33-37). Mean arterio/venous transit time has been assessed as an indicator of cerebral circulation time (38). Contrast enhanced ultrasound (CUS) is a non invasive imaging tool for the assessment of microcirculation and to identify, in vivo, disturbed regulatory events at the capillary and postcapillary level. Ultrasound contrast agents (UCA) consist of gas-filled microbubbles that are true intravascular agent, unlike the diffusible agents commonly used in magnetic resonance imaging or computed tomography. Based on the assumption that the time required by the ultrasound contrast agent to pass from the cerebral arteries to the veins should be prolonged in presence of small-vessel disorders, CUS with intensity curve analysis can be used to evaluate tissue perfusion (39). In a previous study we have demonstrated that MS patients have a significantly prolonged cerebral circulation time and a more frequent retrograde flow in internal jugular veins, in comparison with control subjects (40). These results support the hypothesis of a vascular component in MS, but its role in MS remains unclear.

11 - Riferimenti bibliografici

- 1) Fleming ST, Blake RL Jr. Patterns of comorbidity in elderly patients with multiple sclerosis. J Clin Epidemiol 1994; 47: 1127-32.
- 2) Christiansen CF, Christensen S, Farkas DK, Miret M, Sorensen HT, Pedersen L. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. Neuroepidemiology 2010; 35: 267-74.
- 3) Koch-Henriksen N, Bronnum-Hansen H, Stenager E. Underlying cause of death in Danish patients with multiple sclerosis: results from the Danish Multiple Sclerosis Registry. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 56-59.
- 4) Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. Brain 2004; 127: 844-50.
- 5) Allen NB, Lichtman JH, Cohen HW, Fang J, Brass LM, Alderman MH. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients. Neuroepidemiology 2008; 30: 234-38.
- 6) Christiansen CF, Christensen S, Farkas DK, Miret M, Sorensen HT, Pedersen L. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. Neuroepidemiology 2010; 35: 267-74.
- 7) Choi IY, Lee SP, Denney D, Lynch S. Lower levels of glutathione in the brains of secondary progressive multiple sclerosis patients measured by 1H magnetic resonance chemical shift imaging at 3 T. Mult Scler 2011; 17: 289-96.
- 8) Tenorio-Laranga J, Coret-Ferrer F, Casanova-Estruch B, Bursal M, Garcia-Horsman JA. Prolyl oligopeptidase is inhibited in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neuroinflammation 2010; 7: 23.
- 9) Sahin S, Aksungar FB, Topkaya AE, et al. Increased plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. Mult Scler 2007; 13: 945-46
- 10) Lycke J, Wikkelso C, Bergh AC, Jacobsson L, Andersen O. Regional cerebral blood flow in multiple sclerosis measured by single photon emission tomography with technetium-99m hexamethylpropyleneamine oxime. Eur Neurol 1993; 33: 163-67.
- 11) Swank RL, Roth JG, Woody DC Jr. Cerebral blood flow and red cell delivery in normal subjects and in multiple sclerosis. Neurol Res 1983; 5: 37-59.
- 12) Sun X, Tanaka M, Kondo S, Okamoto K, Hirai S. Clinical significance of reduced cerebral metabolism in multiple sclerosis: a combined PET and MRI study. Ann Nucl Med 1998; 12: 89-94.38-41
- 13) Warren JB. Nitric oxide and human skin blood flow responses to acetylcholine and ultraviolet light. Faseb J 1994;8(2):247-51.
- 14) Rashid W, Parkes LM, Ingle GT, Chard DT, Toosy AT, Altmann DR, et al. Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75(9):1288-93.]
- 15) Law M, Saindane AM, Ge Y, et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. Radiology. 2004;231:645-52.13].
- 16) Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, et al. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. Brain. 2004;127:111-9.14].
- 17) Wuerfel J, Paul F, Zipp F. Cerebral blood perfusion changes in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2007; 259: 16-20.
- 18) Inglesse M, Park SJ, Johnson G, et al. Deep gray matter perfusion in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging at 3 T. Arch Neurol. 2007;64:196-202.17].
- 19) Varga AW, Johnson G, Babb JS, et al. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2009;282:28-33.
- 20) Inglesse M, Adhya S, Johnson G, et al. Perfusion magnetic resonance imaging correlate of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. J Cereb Blood Flow Metab. 2008;28:164-71.)
- 21) Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80:392-9.21].
- 22) Doepp F, Paul F, Valdueza JM, et al. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. Ann Neurol. 2010;68:173-83
- 23) Sundstrom P, Wahlén S, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, and Malm J. Venous and Cerebrospinal Fluid Flow in Multiple Sclerosis: A Case-Control Study. Ann Neurol 2010;68:255-259
- 24) Krogias C, Schröder A, Wiendl H, Hohlfeld R, Gold R. "Chronic cerebrospinal venous insufficiency" and multiple sclerosis: critical analysis and first observation in an unselected cohort of MS patients. Nervenarzt. 2010 Jun;81(6):740-6. German.
- 25) Baracchini C, Perini P, Causin F, Calabrese M, Rinaldi F, Gallo P. Progressive multiple sclerosis is not associated with chronic cerebrospinal venous insufficiency. Neurology. 2011 Aug 30;77(9):844-50.
- 26) Zivadinov R, Marr K, Cutter G, Ramanathan M, Benedict RH, Kennedy C, Elfadil M, Yeh AE, Reuther J, Brooks C, Hunt K, Andrews M, Carl E, Dwyer MG, Hojnacki D, Weinstock-Guttman B. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. Neurology. 2011 Jul 12;77(2):138-44
- 27) Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. J Cereb Blood Flow Metab. 2009;29:1867-78]
- 28) Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. J R Soc Med. 2006;99:589-93.25]
- 29) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. N Engl J Med 1999;340:14-22.
- 30) de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. Circulation 2004;109:III33-III38.
- 31) Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340:1111-1115.
- 32) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 257-65.7,8)
- 33) Gilroy J, Bauer RB, Krabbenhoft KL, Meyer JS. Cerebral circulation time in cerebrovascular disease measured by serial angiography. Am J Roentgenol 1963; 90:490-503.dynamic CT (70)
- 34) Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid sequence computed tomography: a theoretical analysis. Radiology 1980;137:679-86.
- 35) Mihara F, Kuwabara Y, Tanaka A, Yoshiura T, Sasaki M, Yoshida T, Masuda K, Matsushima T. Reliability of mean transit time obtained using perfusion-weighted MR imaging: comparison with positron emission tomography. Magnetic Resonance Imaging 2003;21:33-39
- 36) Ito H, Kanno I, Takahashi K, Ibaraki M, Miura S. Regional distribution of human cerebral vascular mean transit time measured by positron emission tomography. NeuroImage 2003;19:1163-1169
- 37) Hoffmann O, Weih M, Schreiber S, Einhäupl KM, Valdueza JM. Measurement of cerebral circulation time by contrast-enhanced Doppler sonography. Cerebrovasc Dis 2000;10:142-146.
- 38) 12. Bryan J, Rowan JO. Transit Time as an Index of the Cerebral Circulation. Progress in Brain Research 1972;35: 365-374
- 39) Delorme S, Krix M. Contrast-enhanced ultrasound for examining tumor biology. Cancer Imaging 2006; 6:148-152.
- 40) Mancini M, Morra VB, Di Donato O, Maglio V, Lanzillo R, Liuzzi R, Salvatore E, Brunetti A, Iaccarino V, Salvatore M. Multiple sclerosis: cerebral circulation time. Radiology. 2012 Mar;262(3):947-55

12 - Descrizione dei compiti dell'Unità di Ricerca

Testo italiano

L'obiettivo principale dell'Unità di ricerca è valutare la presenza e il ruolo di alterazioni delle alterazioni vascolari cerebrali, e della funzione endoteliale, esplorate con metodica ecografica, nella variabile espressione fenotipica (clinica, funzionale, neuroradiologica) delle malattie neurodegenerative in due diversi ambiti clinici: la Sclerosi Multipla e la SLA utilizzando come confronto un gruppo di controllo di soggetti sani comparabili per età.

Questo programma di ricerca monocentrico di tipo osservazionale è diviso in due fasi che si svolgeranno nei tre anni di ricerca.

Prima fase (della durata di 2 anni):

L'unità di ricerca arruolerà una popolazione selezionata dall'Unità di Ricerca del Dipartimento di Neurologia dell'Università Federico II di Napoli costituita da 100 soggetti sani, 300 pazienti affetti da Sclerosi Multipla (SM) e 50 pazienti affetti SLA. La popolazione esaminata sarà quindi costituita dai seguenti tre gruppi:

Gruppo A: affetti da SM N° 300

Gruppo B: affetti da SLA N° 50

Gruppo C: controlli sani N° 100

Totale popolazione N° 450

In accordo con la Good Clinical Practice (GCP), ogni soggetto sarà identificato da un codice in maniera inequivocabile, che costituirà l'identificativo del soggetto per tutta la durata dello studio.

Gli operatori che eseguiranno gli esami condurranno e valuteranno gli esami in cieco. Sarà fornita istruzione al soggetto di non parlare con l'esaminatore che, a sua volta, non dovrà parlare col soggetto. Dato che un'eventuale disabilità potrebbe risultare evidente e rompere così la cecità, i pazienti e i soggetti di controllo saranno fatti sdraiare sul lettino prima dell'ingresso in laboratorio dell'esaminatore. Il corpo del soggetto dovrà essere coperto in modo da non svelare eventuali tracce d'iniezioni di farmaci o di evidenti disabilità.

Il medico esaminatore che eseguirà gli esami ecografici dovrà procedere immediatamente alla registrazione su supporto digitale e all'invio degli esami a operatori diversi indipendenti, che rivedranno le immagini tutti gli esami ed effettueranno la lettura e l'analisi dei dati in cieco.

Dopo la firma del consenso informato, per tutti i soggetti saranno raccolti i dati anagrafici, l'anamnesi, PA, FC, le terapie concomitanti e sarà effettuata un accurato esame obiettivo.

I soggetti con diagnosi di SM saranno esclusi se in periodo di ricaduta clinica della malattia (almeno 30 giorni dall'ultima ricaduta clinica), sarà registrata la durata della malattia, i sistemi cerebrali principali coinvolti, l'EDSS e la forma della malattia (CIS, RR, SP, o PP). Lo Sperimentatore sottoporrà tali soggetti ad una valutazione neurologica che includerà l'esame neurologico standard, il Kurtzke EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) ed uno score per la valutazione della progressione clinica della malattia (MSSS).

Per i soggetti affetti da SLA (gruppo B) lo Sperimentatore eseguirà, oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo, una valutazione neurologica specifica che includerà la compilazione della scala ALS FRS-M (Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-modified) con punteggio da 0 a 48, dedicata specificatamente alla valutazione della disabilità.

Nei controlli sani (gruppo C) lo sperimentatore eseguirà solamente l'anamnesi e l'esame obiettivo e riporterà in un registro ambulatoriale i dati demografici e clinici di tali soggetti.

Dopo aver completato la fase di selezione, il paziente sarà indirizzato al medico incaricato dell'esecuzione e della valutazione in cieco degli esami ecografici.

Tutti i pazienti saranno sottoposti a:

1. Ecografia carotidea ad alta risoluzione con misura dello spessore medio-intimale (IMT)
2. Eco-Color Doppler intra ed extracranico per lo studio del circolo venoso intra ed extracranico.
3. Ecografia con mezzo di contrasto con analisi quantitativa delle curve intensità/tempo per lo studio dei tempi di circolo cerebrali
4. Studio della funzione endoteliale mediante studio della "flow-mediated dilation" (FMD) a livello dell'arteria brachiale

Lo studio sarà eseguito in accordo alla versione corrente della dichiarazione di Helsinki e tutti i pazienti dovranno fornire il loro consenso informato.

Ecografia carotidea

L'ecografia carotidea ad alta risoluzione sarà eseguita con apparecchiatura Philips iU22 dotata di trasduttore lineare 9-3 MHz. I pazienti saranno esaminati in posizione supina, con la testa ruotata di 45° dal lato opposto alla sede di esame. Saranno studiate le carotidi comuni, le biforcazioni e le carotidi interne con scansioni anteriori, antero-laterali e postero-laterali. La misurazione dello spessore medio-intimale (IMT) sarà effettuata con un software specifico (QLAB) che permette la misurazione automatica delle distanze tra le linee ecogene che delimitano il complesso medio-intimale. Le misurazioni saranno effettuate su immagini longitudinali, sincronizzate con l'onda R dell'ECG, delle pareti vicina e lontana di segmenti arteriosi della lunghezza di 10 mm., liberi da placche aterosclerotiche, a livello delle carotidi comuni distali, delle biforcazioni e di 1 cm. delle carotidi interne prossimali delle carotidi destra e sinistra. Saranno calcolati ed utilizzati per l'analisi statistica il valore massimo e quello medio delle 12 misurazioni dell'IMT ed il valore medio dell'IMT delle carotidi comuni. Sarà rilevata la presenza di placche aterosclerotiche definite come una struttura che si proietta nel lume dell'arteria per almeno 0,5 mm o uno spessore parietale superiore al 50% del valore dell'IMT del segmento vicino oppure uno spessore >1,5 mm. Le placche aterosclerotiche saranno classificate secondo i criteri stabiliti dal Consensus Conference del 1997. Sulla base dell'ecogenicità e dell'ecostruttura le placche saranno suddivise in V classi: placca omogeneamente ipoecogena (classe I), eterogenea prevalentemente ipoecogena (classe II), eterogenea prevalentemente iperecogena (classe III) ed omogeneamente iperecogena (classe IV). Placche non classificabili, per esempio a causa di calcificazioni o di tortuosità, saranno classificate in classe V. Il lume è utilizzato come struttura di riferimento per la definizione di placca ipoecogena, e l'ecogenicità dell'interfaccia media-avventizia interfaccia verrà utilizzata come struttura di riferimento per la definizione di placca ecogena. Per ogni placca sarà anche effettuata una misura quantitativa della ecogenicità con un'istogramma dei livelli di grigio (GSM). Il lume e l'avventizia saranno utilizzati come strutture di riferimento e l'area della placca per calcolare il numero di pixel. Nei soggetti con più di una placca verrà utilizzata la somma delle aree per il calcolo del GSM espresso come media ponderata dei valori di GSM di ogni singola placca. Per la quantificazione della stenosi, il grado di stenosi della carotide interna sarà misurato in base alla massima velocità del flusso ematico ed alla riduzione percentuale del diametro nel punto di massima stenosi, calcolata secondo la formula $(1 - A / B) \times 100\%$, dove A rappresenta il diametro del lume residuo nel punto di massima stenosi e B il diametro normale del vaso. Le velocità sistolica e diastolica del flusso ematico saranno utilizzate per determinare le categorie di stenosi, secondo parametri validati in studi di confronto con l'arteriografia.

Eco-Color Doppler intra ed extracranico per lo studio del circolo venoso intra ed extracranico

Tutti i pazienti ed soggetti di controllo saranno sottoposti ad esame Color Doppler Transcranico (ECDTC) ed ECD extracranico. Saranno valutati i cinque parametri specifici che in precedenti studi sono risultati anormali in pazienti con sclerosi multipla e assenti nei pazienti di controllo

- 1) Presenza di reflusso nelle vene giugulari interne e/o nelle vene vertebrali con il capo in qualsiasi posizione, sia in clino che ortostatismo maggiore di 0,88 secondi con la testa a 90° e 0°;
- 2) Presenza di reflusso nelle vene cerebrali profonde ("reflusso" è definito un flusso ematico con direzione invertita della durata di almeno 0,5 secondi nella vena basale di Rosenthal, nella vena di Galeno o nel seno trasverso);
- 3) Presenza di stenosi evidenziabili mediante l'utilizzo esame B-Mode effettuato con trasduttore ecografico a elevata risoluzione (riduzione del diametro del vaso in qualsiasi punto del suo decorso di almeno il 50% associata a dilatazione pre-stenotica e accelerazione della velocità del flusso ematico >100 cm/sec nel punto di massima stenosi, oppure area di sezione <0,3 cm²; presenza di lembi valvolari anomali, setti nel lume della VGI in grado di perturbare in modo significativo deflusso venoso cerebrale);
- 4) Flusso ematico non rilevabile nelle vene giugulari interne o nelle vene vertebrali;

5) Perdita del fisiologico controllo posturale del deflusso venoso dei vasi cerebrali, evidenziato da una riduzione dell'area di sezione vascolare (Δ csa negativo) nel passaggio dalla posizione clinostatica a quella ortostatica.

Saranno considerati indicativi di CCSVI l'osservazione di ≥ 2 dei cinque criteri eco-colordoppler elencati.

Il soggetto sarà posto su una sedia motorizzata capace d'inclinazione da 90° a 0° per lo studio delle vene profonde cerebrali, delle vene giugulari interne e delle vene vertebrali in posizione supina e posizione seduta. Lo studio sarà effettuato con apparecchiatura Philips iU22 (Bothell WA, USA) con sonda lineare 9-3 MHz, sonda transcranica phased-array 2-1 MHz e sonda micro-convex 5-8 MHz.

Il paziente sarà posto in posizione supina con la testa in posizione neutra guardando davanti a sé. L'esame sarà effettuato dopo almeno cinque minuti di riposo, necessari per consentire la stabilizzazione del circolo cerebrale prima di iniziare l'esame e dopo il cambio della posizione da supina a seduta.

La VGI sarà esaminata con color-Doppler dalla parte più alta eco rilevabile fino alla confluenza in succlavia.

L'area di sezione (CSA) della VGI sarà misurata con scansione trasversale perpendicolare ai vasi, a livello della ghiandola tiroidea. Per evitare la compressione della vena, l'operatore sarà attento a esercitare una pressione minima con la sonda e utilizzerà quantità abbondanti di gel per ultrasuoni. L'area in sezione trasversale del lume della VGI sarà determinata durante un breve periodo di apnea dopo una fase di espirazione normale, off-line, successivamente all'esecuzione dell'esame sulle immagini registrate, manualmente con traccia continua. Per lo studio delle vene vertebrali la sonda ecografica sarà posizionata in un piano longitudinale a livello degli spazi vertebrali intertrasversali C3-C4, C4-C5, o C5-C6. In caso d'inversione della direzione l'analisi spettrale del Doppler sarà utilizzata per documentare direzione del flusso e per misurare il tempo reflusso.

Studio della funzione endoteliale (Flow-mediated dilatation)

La misurazione non invasiva della FMD è stata descritta da Celermajer et al., che ha dimostrato la riduzione della reattività in adulti e bambini con ipercolesterolemia familiare, nei fumatori e nei pazienti con malattia coronarica. L'arteria brachiale è utilizzata per la valutazione della disfunzione endoteliale, e la sua reattività è strettamente correlata con alterazioni aterosclerotiche che si verificano nelle arterie coronarie e carotidea. Il test è un marker di aterosclerosi precoce ed in particolare, diversi studi hanno dimostrato una stretta correlazione tra la risposta vasomotoria delle arterie coronarie indotta da acetilcolina e la dilatazione dell'arteria brachiale

indotta dall'iperemia reattiva. Lo studio ecografico della FMD endotelio-dipendente e endotelio-indipendente sarà effettuata in giorni diversi dallo studio eco-color Doppler secondo le linee guida dell'American College of Cardiology 2002.

Il diametro dell'arteria brachiale verrà misurata utilizzando l'ecografia B-mode ad alta risoluzione (Philips iU22 con L12-5 trasduttore). Saranno acquisite scansioni a riposo dell'arteria brachiale, dopo iperemia reattiva (dilatazione endotelio-dipendente), e dopo la somministrazione di un vasodilatatore (trinitrina sublinguale 400 mg) che determina una vasodilatazione endotelio-indipendente. Gli esami saranno condotti in un ambiente tranquillo, e saranno monitorati la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa. La dilatazione endotelio-dipendente è prevalentemente dovuta alla liberazione di ossido nitrico da parte dell'endotelio.

Le misure della reattività endoteliale saranno effettuate da un operatore in cieco, con i pazienti in posizione supina e dopo almeno 10 minuti di riposo, durante le ore del mattino, in un laboratorio con temperatura ambiente costante (22 ° C). Nel giorno dell'esame sarà vietato il consumo di bevande alcoliche, tè e caffè, ed il fumo. Dovranno essere trascorsi almeno 24 ore dal momento della ingestione dell'ultima dose di farmaci calcio-antagonisti, β -bloccanti, nitrati a lunga durata o ACE-inibitori. Il soggetto sarà in posizione supina con il braccio in una posizione comoda per l'imaging dell'arteria brachiale. L'arteria brachiale sarà visualizzata a livello della fossa antecubitale in un piano longitudinale. Verrà effettuata una registrazione continua di un segmento dell'arteria con visualizzazione di nette interfacce intima-flusso ematico della parete anteriore e posteriore. Durante l'acquisizione delle immagini saranno individuati punti di repere anatomici come vene e piani fasciali che possano aiutare l'operatore a mantenere la stessa immagine dell'arteria nel corso dello studio. L'esame sarà eseguito sull'avambraccio destro, con apparecchiatura Philips iU22 (Bothell, Washington) e trasduttore lineare L12-5 MHz. Saranno registrate le variazioni del diametro dell'arteria brachiale (FMD) e la media di tre letture. Saranno registrati i valori basali del diametro e successivamente verrà applicata una compressione con bracciale dello sfingomanometro della durata di 5 minuti. Dopo due minuti dallo sgonfiaggio del bracciale saranno ripetute tre letture del diametro del vaso.

Successivamente saranno effettuate 3 misurazioni del diametro dell'arteria brachiale 90 secondi dopo la somministrazione sublinguale di 0,5 mg di nitroglicerina per valutare la vasodilatazione endotelio-indipendente.

Vasodilatazione flusso-mediata sarà espressa come variazione post-stimolo del diametro dell'arteria come percentuale nei confronti del diametro di base.

Ecografia con Mezzo Di Contrasto ed analisi delle curve intensità/tempo per lo studio dei tempi di circolo cerebrale

Dopo aver incannulato una vena periferica, con catetere venoso 20 gauge, verrà iniettato e.v. un bolo di 2.4 ml di mezzo di contrasto composto da esafururo di zolfo (SonoVue), seguito immediatamente da un bolo di soluzione salina di 10 ml.

Per ciascun paziente saranno eseguite 2 iniezioni di mezzo di contrasto, a distanza di 20 minuti, una per lo studio del distretto destro e una per lo studio del distretto sinistro.

Durante il bolo di mezzo di contrasto sarà effettuata, con trasduttore L 9.3 MHz, una scansione trasversale del collo a livello della ghiandola tiroidea, in cui siano contemporaneamente rappresentati l'arteria carotide comune, la vena giugulare interna, la ghiandola tiroidea e il plesso venoso vertebrale. sarà acquisita una sequenza video della durata di 1 minuto, successivamente utilizzata per l'analisi delle curve di intensità/tempo con software Philips QLAB.

Verranno delimitate manualmente 4 diverse aree (ROI) da un singolo operatore su una postazione esterna: tessuto tiroideo (T), arteria carotide comune (CC), vena giugulare interna (VGI) e plesso venoso vertebrale (VV).

Verranno rilevati:

- Tempi di Arrivo (TA o tempi "0"), dall'iniezione del mezzo di contrasto all'inizio dell'incremento di intensità considerato come un incremento minimo di 0,1 dB di intensità nei confronti dell'intensità basale, in ciascuna delle 4 aree studiate (TACC; TAT; TAIJV; TAVV), sia per il distretto destro che per quello sinistro.

- Tempi di Transito arteria-vena, e tessuto-vena, come differenze di tempo (Δ AVGI = VGI-CC, Δ AVV = VV-CC, Δ TVGI = VGI-T).

Seconda fase (terzo anno):

L'unità di ricerca analizzerà i dati della popolazione ottenuti dagli esami ecografici effettuati ed i risultati saranno confrontati con i dati derivanti dall'analisi con RM della perfusione cerebrale e dei polimorfismi genetici effettuata dalle unità di ricerca del Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali e dal Dipartimento di Neurologia dell'Università Federico II

Scopo di questa seconda fase è la individuazione di alterazioni del distretto arterioso e venoso cerebrale e della funzione endoteliale nei gruppi di pazienti affetti da malattie neurodegenerative e nei sottogruppi con diverse espressioni cliniche e gravità di malattia ed investigare la relazione tra marker di ossidazione ed infiammazione e valutazioni genetiche legate ai polimorfismi, associati a malattie vascolari, e le informazioni morfologiche e funzionali fornite dallo studio ecografico del distretto arterioso e venoso cerebrale e della funzione endoteliale.

Categorie di rischio post-test saranno valutate utilizzando le informazioni relative all'estensione ed alla severità delle alterazioni morfologiche e di perfusione, in accordo ai marker biochimici e genetici.

Le due popolazioni patologiche verranno seguite nel tempo dal momento dell'arruolamento per un follow-up di 2 anni che avrà l'obiettivo di confermare l'associazione dei fattori suddetti con la gravità della patologia e di evidenziare eventuali effetti predittivi sull'evoluzione clinica.

Analisi Statistica

Per la descrizione delle variabili continue saranno utilizzate la media e la deviazione standard per quelle distribuite normalmente, la mediana ed il range per le altre. La normalità delle distribuzioni dei dati sarà valutata con il test di Shapiro-Wilk. Le variabili categoriali saranno descritte con le percentuali. Le differenze tra gruppi saranno valutate con ANOVA one-way, il test t per campioni non appaiati, il test non parametrico Mann-Whitney e il chi-quadro, secondo l'opportunità del caso. Le correlazioni tra le variabili continue saranno valutate con i test di Pearson o di Spearman, secondo la normalità della distribuzione.

Le misure di ciascuno dei fattori studiati verranno posti in relazione al grado di alterazione funzionale e della gravità della SM con l'obiettivo di evidenziare un eventuale effetto dose-risposta. Modelli di analisi multivariata consentiranno di pesare l'effetto netto di ciascun fattore sulla gravità delle alterazioni funzionali e del neuroimaging. Il valore $P < 0.05$ sarà considerato significativo per tutti i test.

Risultati attesi

Benefici per il Paziente: miglioramento clinico-diagnostico ed individuazione di sottogruppi di pazienti con possibilità di miglioramento dell'approccio terapeutico.

Benefici per la Collettività: maggior comprensione dei meccanismi eziopatogenetici della SM

Rapporto Rischio/Beneficio: minimo rischio per i pazienti, relativi esclusivamente alla somministrazione di mezzo di contrasto.

Testo inglese

The main objective of the unit research group is to assess the presence and role of alterations of cerebral vascular abnormalities, and endothelial function, explored with ultrasound method, and correlation with clinical, functional, and neuroradiological features of neurodegenerative diseases in two different clinical areas: Multiple Sclerosis and Amyotrophic lateral sclerosis in comparison with a group of healthy control subjects matched for age.

Our hypothesis is that abnormal cerebral perfusion, vascular abnormalities and iron overload, related to the vascular inflammatory and occlusive changes, can be detected by using US imaging. This program single-center observational research is divided into two phases that will take place within three years of research.

First phase (lasting 2 years):

The research will enroll a population selected by the Research Unit of the Department of Neurology, University of Naples Federico II consisting of 100 healthy subjects, 300 patients with multiple sclerosis (MS) and 50 patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). This should result in the population studied in the presence of three groups:

Group A with MS n°300

Group B: with ALS n°50

Group C: healthy controls n°100

Total population n°450

In accordance with Good Clinical Practice, each subject will be identified by a code unequivocally, that will be the identification of the subject throughout all the study.

Operators who perform the exams will conduct and evaluate blinded examinations. Education will be provided to subjects not to speak with the examiner, and to the examiner not speak to the subject. Since eventual disability might be able to break clear blindness, patients and control subjects will be made to lie down on the couch in the laboratory before the examiner. The body of the subject will be covered so as not to reveal any traces of injections of drugs or obvious disabilities.

The medical examiner will perform ultrasound examinations should proceed immediately to the recording on digital media and sending images to several independent operators, who will review the images all the exams and will perform a blinded analysis.

After signing the informed consent, all subjects will be collected the personal data, medical history, Arteria Pressure, Cardiac Frequency, concomitant therapies and will perform a thorough physical examination.

Subjects diagnosed with MS will be excluded if in time of clinical relapse of the disease (at least 30 days after the last clinical relapse), will be recorded the duration of the disease, the main brain systems involved, the EDSS and the form of the disease (CIS, RR, SP, or PP). The investigator will submit patients to a neurological evaluation that will include the standard neurological examination, the Kurtzke EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) and a score for the evaluation of the clinical progression of the disease (MSSS).

For people with ALS (group B) the Investigator will perform, in addition to history and physical examination, neurological evaluation, that will include the compilation of specific scale ALS-FRS M (Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-modified) with score from 0 to 48, specifically dedicated to the assessment of disability of SLA patients.

In healthy controls (group C), the experimenter will perform only the history and physical examination and report outpatient data in a register of these demographic and clinical subjects.

After completing the selection phase will be to direct the patient to the physician responsible for execution of ultrasound examination.

All patients will undergo:

1. High-resolution carotid ultrasound measurement of intima-media thickness (IMT)
2. Echo-Color Doppler intra- and extracranial for the study of intra- and extracranial venous circulation.
3. Ultrasound contrast medium with quantitative analysis of the time / intensity curves for the study of cerebral circulation times
4. Study of endothelial function by evaluation of "flow-mediated dilation" (FMD) in brachial artery

The study will be performed according to the current version of the Declaration of Helsinki and all patients must give their informed consent.

Carotid Ultrasound

The high-resolution carotid ultrasound will be performed with Philips equipment iU22 with 9-3 MHz linear transducer. Patients will be examined in the supine position, with the head rotated 45 ° from the side opposite to the examination. Will study the common carotid, bifurcation and internal carotid arteries with scans anterior, antero-lateral and postero-lateral. The measurement of the intima-media thickness (IMT) will be made with a specific software (QLAB) that allows the automatic measurement of the distances between the echogenic lines that delimit the intima-media complex. The measurements will be performed on longitudinal images, synchronized with the R wave of the ECG, the near and far walls of arterial segments of the length of 10 mm., free of atherosclerotic plaques, at the level of the distal common carotid, the bifurcations and 1 cm. internal carotid proximal right and left carotid arteries. Will be calculated and used for statistical analysis of the maximum value and the average of 12 measurements of IMT and the mean value of the common carotid IMT. Will be detected the presence of atherosclerotic plaques defined as a structure that projects into the lumen of the artery for at least 0.5 mm or a wall thickness greater than 50% of the value of IMT of the near segment or a thickness > 1.5 mm. Atherosclerotic plaques will be classified according to criteria established by the Consensus Conference of 1997. Based on echogenicity, plaques will be classified into five classes : homogeneously hypoechoic plaque (class I), predominantly hypoechoic heterogeneous (class II), mainly hyperechoic heterogeneous (class III) and homogeneously hyperechoic (class IV). Plaques can not be classified, for example due to calcification or tortuosity, will be classified in class V. The lumen is used as a reference structure for defining plaque hypoechoic, and the echogenicity of the interface media-adventitia

interface will be used as a frame of reference for the definition of plaque echogenic. For each plaque will be also carried out a quantitative measure of echogenicity with a histogram of the gray levels (GSM). The lumen and the adventitia will be used as reference structures and the area of the plaque to calculate the number of pixels. In subjects with more than one plaque will use the sum of the areas for the calculation of the GSM expressed as a weighted average of the values of the GSM of each plaque. For the quantification of the stenosis, the degree of stenosis of the internal carotid artery will be measured according to the maximum velocity of blood flow and the reduction percentage of the diameter at the point of maximum stenosis, calculated by the formula $(1-A / B) \times 100\%$, where A represents the diameter of the residual lumen at the point of maximum stenosis and B the normal diameter of the vessel. The velocities of the systolic and diastolic blood flow will be used to determine the categories of stenosis, validated according to parameters in comparative studies with arteriography.

Echo-Color Doppler intra- and extracranial venous circulation for the study of intra- and extracranial

All patients and control subjects will undergo transcranial color Doppler examination (ECDTC) and extracranial ECD. Will be assessed five specific parameters that in previous studies were abnormal in multiple sclerosis patients and absent in control patients.

- 1) Presence of reflux in internal jugular veins and / or vertebral veins with the head in any position, either supine to upright position above 0.88 seconds with the head at 90 ° and 0 °;
- 2) Presence of reflux in the deep cerebral veins ("reflux" is defined as a blood flow with reversed direction of at least 0.5 seconds in the basal vein of Rosenthal, vein of Galen or the transverse sinus);
- 3) Presence of stenosis detectable by using B-mode examination carried out with high-resolution ultrasound transducer (reduction of the diameter of the vessel at any point of its course of at least 50% associated with pre-stenotic dilatation and acceleration of the flow velocity > 100 cm / sec at the point of maximum stenosis, or sectional area <0.3 cm²; presence of abnormal valve leaflets, septa into the lumen of the VGI able to disturb significantly the cerebral venous outflow);
- 4) no detectable blood flow in the internal jugular veins and vertebral veins;

- 5) Loss of physiological postural control of the venous outflow of cerebral vessels, evidenced by a reduction of the vascular section (Δ csa negative) in change from the supine to the ortostatic position

Will be considered indicative of CCSVI the presence of ≥ 2 of the five criteria listed.

The subject will be placed on a motorized chair that can tilt from 0 ° to 90 ° for the study of deep cerebral veins, internal jugular veins and vertebral veins in the supine and sitting position. The study will be conducted with equipment iU22 Philips (Bothell WA, USA) with 9-3 MHz linear probe, transcranial probe 2-1 MHz phased-array probe and micro-convex 5-8 MHz

The patient is placed supine with the head in neutral position looking straight ahead. The examination will be performed after at least five minutes of rest, necessary for the stabilization of the cerebral circulation, to begin the first examination and after the change of position from supine to sitting.

The IJV will be examined with color Doppler-detectable echo from the top to the confluence with the subclavian. The sectional area (CSA) of the IJV will be measured with transverse scan perpendicular to the vessels, at the level of the thyroid gland. To avoid compression of the vein, the operator will be careful to exercise a minimum pressure with the probe and use copious amounts of ultrasound gel. The cross-sectional area of the lumen of the IJV will be determined manually with continuous trace, during a short period of apnea after a phase of normal exhalation, off-line, on the images recorded after the execution of the examination. For the study of the vertebral veins ultrasound probe will be positioned in a longitudinal plane at the level of the intertransversal spaces C3-C4, C4-C5 or C5-C6. In the case of reversal of the direction of the spectral analysis of Doppler shift will be used to document the direction of flow and to measure the reflux time

Study of endothelial function (flow-mediated dilatation)

The non-invasive measurement of FMD has been described by Celermajer et al., which showed the reduction of reactivity in adults and children with familial hypercholesterolemia, in smokers and in patients with coronary artery disease. The brachial artery is used for the evaluation of the endothelial dysfunction, and its reactivity is closely correlated with atherosclerotic alterations that occur in the coronary and carotid arteries. The test is a marker of early atherosclerosis and in particular, several studies have shown a strong correlation between the vasomotor response of coronary arteries induced by acetylcholine and reactive dilation of the brachial artery induced by reactive hyperemia. The ultrasound study of endothelium-dependent FMD and endothelium-independent will be performed on different days of the study echo-color Doppler according to the guidelines of the American College of Cardiology (2002).

The brachial artery diameter is measured using ultrasound B-mode high-resolution (iU22 with Philips L12-5 transducer). Scans are acquired at rest, after reactive hyperemia (endothelium-dependent dilation), and after administration of a vasodilator (trinitrina 400 mg sublingual), resulting in endothelium-independent vasodilation. Tests will be conducted in a peaceful environment, and will be monitored heart rate and blood pressure. The endothelium-dependent dilation is mainly due to the release of nitric oxide by the endothelium.

The measures of endothelial reactivity will be performed by an operator blinded, with patients in the supine position and after at least 10 minutes of rest, during the morning hours, in a laboratory with constant temperature (22 ° C). On the day of the examination will be prohibited the consumption of alcoholic beverages, tea and coffee, and smoking. Must be at least 24 hours have elapsed since the last dose ingestion of calcium antagonists, β -blockers, long-acting nitrates or ACE inhibitors. The subject is supine with the arm in a comfortable position for imaging the brachial artery. The brachial artery will be displayed at the level of the antecubital fossa in a longitudinal plane. There will be a continuous recording of a segment of the artery with visualization of net interfaces intima-blood of the anterior and posterior wall. During image acquisition will be identified anatomical landmarks such as veins and fascial planes that can help the operator to maintain the same image of the artery during the study. The average of three readings of basal diameter will be stored, then will be apply a compression cuff sphygmomanometer lasting 5 minutes. Two minutes after deflation of the cuff will be repeated three readings of vessel diameter and averaged. Next will be made 3 measurements of brachial artery diameter 90 seconds after administration of 0.5 mg sublingual nitroglycerin to assess endothelium-independent vasodilation.

Flow-mediated vasodilation will be expressed as the change in post-stimulus of the diameter of the artery as a percentage in respect of the rest diameter.

Ultrasound with contrast and analysis of time / intensity curves for the study of cerebral circulation time

For contrast perfusion imaging the following setting was used: mechanical index 0.06, acoustic output 90%, gray map 1, frame rate 13 Hz. An area of the neck showing carotid artery and IJV in the same transverse plane at level of thyroid gland, was designated for analysis and arteries and veins were located using color-Doppler. After 10 minutes at rest in supine position a bolus of 2.4 ml of an echo-contrast enhancer (SonoVue, Bracco SpA, Milan, Italy) will be manually injected in left antecubital vein, via a 22-gauge catheter at 2 ml/s, followed immediately by 10 ml saline solution bolus, at 5 ml/s, and 3 minute B-mode cine-loop will be acquired. Then, after ten minutes at rest, a second e.v. bolus of 2.4 ml of SonoVue will be repeated for the evaluation of contralateral side. The ECG will be used to monitor heart rate during the test. The wash-in and wash-out curves will be analysed off-line in a blinded way, using the time-intensity curve analysis program (QLab-Philips) that displays the acoustic intensity (in dB) during acquisition time in a manually defined region of interest. Three different region of interest (ROI) will be manually defined and placed in the following areas: a) the carotid artery b) thyroid parenchima without artery/vein c) IJV. The wash-in curves will be analysed and three parameters measured for the ROI a: Arrival Time (AT), Time To Peak (TTP), and Absolute Intensity Peak (AIP). The difference between ATa and ATv will be considered as cerebral circulation time (CCT), and the difference between ATa and ATt as Artery/Tissue transit time (A/Tt). The wash-out curves will be analyzed and parameters measured: the time when the contrast enhancement value decreased to half of the peak enhancement time will be evaluated and defined as the 50% wash-out time the contrast enhancement values at 171 to 180 seconds will be averaged and defined as the 3-minute residue value. The 3-minute wash-out rate will be calculated according to the following equation: 3-minute wash-out rate = (peak enhancement value - 3-minute residue value)/peak enhancement value $\times 100$. The enhancement patterns will be classified into 2 types: "fast-in, slow-out" and "fast-in, fast-out" We defined fast-in as venous enhancement with in 25 seconds, slow-in as enhancement after 25 seconds, fast-out as contrast wash-out within 90 seconds, and slow-out as wash-out after 90 seconds. The IJV valve incompetence with retrograde flow was considered when microbubbles appeared on B-mode imaging in the internal Jugular vein before than in carotid artery. To verify the reproducibility of measurements, two blind operators repeated the measurements in all patients and control subjects.

Second phase (third year):

The research units will analyze population data obtained from ultrasound examinations performed and the results will be compared with results from the analysis of brain perfusion with MRI and genetic polymorphisms carried out by the research unit of the Department of Biomorphological and Functional Science and the

Department of Neurology, University Federico II of Naples.

The purpose of this second phase will be the identification of abnormalities of cerebral venous and arterial district and endothelial function in groups of patients with neurodegenerative diseases and in the subgroups with different clinical outcomes and disease severity and to investigate the relationship between markers of oxidation and inflammation and assessments related to genetic polymorphisms associated with vascular disease, and the morphological and functional informations provided by the ultrasound evaluation of cerebral arteries and veins and endothelial function.

Categories of risk post-test will be evaluated using information about the extent and severity of perfusion abnormalities in morphology and, according to the biochemical and genetic markers.

The two pathological populations will be followed over time from enrollment to follow-up of 2 years which will aim to identify clinical predictors of disease evolution.

Statistical Analysis

For the description of continuous variables will be used the mean and standard deviation for those normally distributed, the median and range for the other. The normality of data distributions will be assessed with the Shapiro-Wilk test. The categorical variables will be described with percentages. The differences between groups will be evaluated using one-way ANOVA, t test for unpaired samples, the Mann-Whitney nonparametric test and the chi-square, according to circumstances of the case. Correlations between continuous variables will be assessed with Pearson or Spearman's test, according to a gaussian distribution.

The measures of each of the factors studied will be related to the degree of functional impairment and severity of MS with the aim of highlighting a possible dose-response effect. Multivariate analysis models allow you to weigh the net effect of each factor on the severity of pathological and functional neuroimaging. The value of $P < 0.05$ is considered significant for all tests.

Expected Results

Patients benefits: improved clinical diagnosis and identification of subgroups of patients with the possibility of improving the therapeutic approach.

Benefits to the community: greater understanding of the pathogenetic mechanisms of MS with minimum risk to the patient, relating exclusively to the administration of contrast medium.

13 - Descrizione delle attrezzature già disponibili ed utilizzabili per la ricerca proposta

Testo italiano

n°	anno di acquisizione	Descrizione
1.	2006	Eco-Color Doppler multidisciplinare Philips iU22 con trasduttori vascolari e per Doppler transcranico
2.	2007	Ecografo ad alta risoluzione per piccoli animali Vevo 770 Visualsonics
3.	2011	RM per piccoli animali (9.4T)

Testo inglese

n°	anno di acquisizione	Descrizione
1.	2006	echo-color Doppler ultrasonography (Philips iU22) with vascular and transcranial Doppler
2.	2007	Ultrasound Biomicroscopy vevo 770 (Visualsonics)
3.	2011	MR for small animals (9.4T)

14 - Elenco dei partecipanti all'Unità di Ricerca

14.1 Personale dipendente dall'Ateneo/Ente cui afferisce l'Unità di ricerca

14.1.a - Docenti / ricercatori / tecnologi

n°	Cognome	Nome	Qualifica	costo annuo lordo (a)	mesi/persona previsti (b)	costo attribuito al progetto ((a/12)*b)
1.	MANCINI	Marcello	Dirigente di ricerca	70.000	6	35.000
2.	LAROBINA	Michele	Ricercatore	47.000	3	11.750
3.	LIUZZI	Raffaele	Ricercatore	47.000	3	11.750
4.	DE ROSA	Alberto	Dirigente tecnologo	70.000	3	17.500
TOTALE					15	76.000

14.1.b - Altro personale tecnico

Nessuno

14.2 Personale dipendente da altri Atenei/Enti

14.2.a - Docenti / ricercatori / tecnologi

n°	Cognome	Nome	Università/Ente	Qualifica	costo annuo lordo (a)	mesi/persona previsti (b)	costo attribuito al progetto ((a/12)*b)
TOTALE					0	0	0

14.2.b - Altro personale tecnico

n°	Cognome	Nome	Università/Ente	Qualifica	costo annuo lordo (a)	mesi/persona previsti (b)	costo attribuito al progetto ((a/12)*b)
TOTALE					0	0	0

14.3 Personale non dipendente già presente presso l'Ateneo/Ente cui afferisce l'Unità di Ricerca alla data di presentazione del progetto (da inserire a costo zero):

n°	Cognome	Nome	Università/Ente	Tipologia	costo annuo lordo (a)	mesi/persona previsti (b)	costo attribuito al progetto ((a/12)*b)
TOTALE					0	0	0

14.4 - Personale dipendente e non dipendente da destinare a questo specifico Progetto:

n°	Tipologia di contratto	costo annuo lordo (a)	mesi/persona previsti (b)	costo attribuito al progetto ((a/12)*b)	Note
1.	Assegnisti	24.000	36,00	72.000	
2.	Assegnisti	24.000	24,00	48.000	
TOTALE		48.000,000	60,00	120.000	

14.5 Personale di Enti/Istituzioni straniere

n°	Cognome	Nome	Qualifica	(Università/Ente)	Dipartimento/Istituto
----	---------	------	-----------	-------------------	-----------------------

15 - Mesi persona complessivi dedicati al Progetto

		Mesi/Persona
15.1 Personale dipendente dall'Ateneo/Ente cui afferisce l'Unità di ricerca	a) docenti / ricercatori / tecnologi	15
	b) altro personale tecnico	0
15.2 Personale dipendente da altri Atenei/Enti	a) docenti / ricercatori / tecnologi	0
	b) altro personale tecnico	0
15.3 Personale non dipendente già presente presso l'Ateneo/Ente cui afferisce l'Unità di ricerca alla data di presentazione del progetto (da inserire a costo zero)	a) assegnisti	0
	b) dottorandi	0
	c) professori a contratto	0
	d) co.co.co (solo per	0

	EPR)	
15.4 Personale dipendente o non dipendente da destinare a questo specifico Progetto	a) assegnisti	60
	b) ricercatori a tempo determinato	0
	c) dottorandi	0
	d) co.co.co.	0
TOTALE		75

16 - Costo complessivo dell'Unità di Ricerca

Voce di spesa	Spesa in Euro	Descrizione dettagliata (in italiano)	Descrizione dettagliata (in inglese)
A - Spese di personale (cofinanziamento ateneo/ente; punti 14.1 (A.1) - 14.2 (A.2); non superiore al 30% del costo del progetto)	76.000	Il personale dell'ente sarà dedicato allo screening dei pazienti, alla raccolta dei dati clinici, alla esecuzione degli esami previsti dal progetto (Eco-Color Doppler dei vasi sovraortici, studio intra ed extracranico del circolo venoso cerebrale, misura dello spessore medio-intimale, studio della funzione endoteliale, esecuzione di esami ecografici con mezzi di contrasto). Raccolta dati ed elaborazione statistica (Dott. R Liuzzi). Elaborazione di software innovativi per l'elaborazione delle curve di intensità/tempo (dott. M Larobina) Scrittura del lavoro scientifico per pubblicazione e presentazione dei risultati alla comunità scientifica internazionale.	The staff of the research unit will be dedicated to screening of patients, collection of clinical data, to perform ultrasound examinations (Eco-color Doppler of the carotid vessels, the study of intra-and extracranial veins, measurement of intima-media thickness, study of endothelial function, ultrasound examinations with contrast media). Data collection and processing statistics (Dr. Liuzzi R). Development of innovative software for the processing of time/intensity curve time (Dr. M Larobina) Writing scientific work for publication and presentation of results to the international scientific community.
A - Spese di personale non dipendente da destinare a questo specifico progetto - punto 14.4 (A.4)	120.000	raccolta dati esecuzione di esami ed elaborazione dei dati relativi a tutti i parametri rilevati su 300 pazienti affetti da Sclerosi multipla, 50 pazienti con altre patologie neurologiche e 100 controlli sani. Esecuzione di esami ecografici, raccolta dati, esecuzione dei tests previsti dal protocollo sperimentale su modelli animali di sclerosi multipla	Ultrasound examinations, data collection, performance of tests under the experimental protocol in small animal models of multiple sclerosis
B - Spese generali (quota forfettaria pari al 60% del costo totale del personale, spesa A)	117.600	Spese generali (quota forfettaria pari al 60% del costo totale del personale, spesa A)	
C - Attrezzature, strumentazioni e prodotti software	30.000	mezzi di contrasto ecografico, computer, software per l'elaborazione dell'immagine ecografica (Q-lab Philips, Osiris). Software per l'elaborazione statistica	ultrasound contrast media, computers, software for image processing ultrasound (Philips Q-lab, Osiris). Software for statistical
D - Servizi di consulenza e simili	30.000	Consulenza del Centro di Ingegneria Genetica (CEINGE) per lo studio su piccoli animali. Stabulazione animali. Analisi istologica dei tessuti cerebrali. Esecuzione di esami micro RM	Consultancy Centre for Genetic Engineering (CEINGE) for the study of small animals. Stabling animals. Performing micro MRI examinations and histological analysis
E - Altri costi di esercizio	20.000	Convegni, training degli operatori, aggiornamento, scambio di conoscenze con centri stranieri	Conferences, training of operators, update, exchange of knowledge with foreign centers
Costo Complessivo dell'Unità di Ricerca	393.600		
Finanziamento MIUR	275.520		
Costo a carico Ateneo / Ente	118.080		

N.B. - I costi relativi al personale dipendente già operante presso gli atenei e gli enti di ricerca alla data di scadenza del presente bando non possono superare il 30% del costo del progetto.

“I dati contenuti nella domanda di finanziamento sono trattati esclusivamente per lo svolgimento delle funzioni istituzionali del MIUR. Incaricato del trattamento è il CINECA- Dipartimento Servizi per il MIUR. La consultazione è altresì riservata agli atenei e agli enti di ricerca (ciascuno per le parti di propria competenza), al MIUR - D.G. per il Coordinamento e lo Sviluppo della Ricerca - Ufficio V, al CNGR e ai CdS. Il MIUR potrà anche procedere alla diffusione dei principali dati economici e scientifici relativi ai progetti finanziati.”

Firma _____

Data 16/03/2012 ore 09:42

Testo italiano

1. DE ROSA Alberto

Curriculum:

STUDI COMPIUTI

° Laurea in Economia e Commercio, conseguita nel 1991, presso l'Università degli Studi di Napoli "FEDERICO II"

° Abilitazione all'esercizio della professione di Dottore Commercialista e di Revisore contabile, conseguita nel 1992. Rif. Ufficio Esami di Stato Università degli Studi di Napoli "FEDERICO II", prot. 24171 in data 03/06/1996.

INCARICHI DI DOCENZA IN CORSI IN MASTER E CORSI UNIVERSITARI

Da novembre 2002 a gennaio 2003

ha effettuato docenze di Economia e Finanza aziendale nell'ambito del Master di Web Marketer tenuto presso l'Università del Molise, Isernia, con contratto stipulato con l'Associazione Leonardo. Rif. Contratto 4/11/2002.

Anno accademico 2002-2003-professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso l'Università degli Studi di Napoli "FEDERICO II", Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Infermieristica. Rif. Contratto prot. 77304 in data 28/11/2003.

Anno accademico 2002-2003-professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Podologia. Rif. Decreto di riconoscimento attività didattica svolta prot. 27243 in data 02/07/2004.

Anno accademico 2002-2003

professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Ostetricia. Rif. decreto di riconoscimento attività didattica svolta prot. 27243 in data 02/07/2004.

Anno accademico 2003-2004

professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso l'Università degli Studi di Napoli "FEDERICO II", Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Infermieristica. Riferimento certificato Presidente corso di Laurea in data 09/07/2004 e contratto prot. 063185 in data 10/08/2004.

Anno accademico 2003-2004

professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Podologia. Rif. decreto di riconoscimento attività didattica svolta prot. 9917 in data 17/03/2005.

Anno accademico 2003-2004

professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Ostetricia. Rif. decreto di riconoscimento attività didattica svolta prot. 9917 in data 17/03/2005.

Anno accademico 2003-2004

professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Tecnica della riabilitazione psichiatrica. Rif. decreto di riconoscimento attività didattica svolta prot. 9917 in data 17/03/2005.

Anno accademico 2004-2005

professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso l'Università degli Studi di Napoli "FEDERICO II", Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Infermieristica. Riferimento contratto prot. 035004 in data 18/05/2005.

Anno accademico 2005-2006

professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Tecniche audioprotesiche. Rif. decreto di riconoscimento attività didattica svolta prot. 42821 in data 01/07/2007.

Anno accademico 2005-2006

professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso l'Università degli Studi di Napoli "FEDERICO II", Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Infermieristica. Riferimento contratto prot. 074668 in data 03/05/2006.

Anno accademico 2005-2006

Correlatore tesi di laurea specialistica in Scienze delle professioni sanitarie tecniche-diagnostiche presso l'Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Facoltà di Medicina e Chirurgia, titolo della tesi "Qualità e gestione per processi nell'organizzazione aziendale", candidato dr. Salvatore Russo, matricola 1052538. Rif. Tesi di laurea del candidato.

19 dicembre 2006- relatore al Convegno organizzato dall'Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli presso il Palazzo Alabardieri, dal titolo "Il Controllo negli Enti non Profit: procedure, responsabilità, verifiche. Metodologie e strumenti operativi", riferimento locandina dell' Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli

Anno accademico 2006-2007-professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Tecniche audioprotesiche. Rif. decreto di riconoscimento attività didattica svolta prot. 9869 in data 20/03/2008

Anno accademico 2006-2007-professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Tecniche di laboratorio biomedico. Rif. decreto di riconoscimento attività didattica svolta prot. 9869 in data 20/03/2008.

Anno accademico 2007-2008-professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Tecniche audioprotesiche. Rif. decreto di riconoscimento attività didattica svolta prot. 3487 in data 29/01/2009

Anno accademico 2007-2008-professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Tecnico della Prevenzione nell'Ambiente e nei Luoghi di lavoro. Rif. decreto di riconoscimento attività didattica svolta prot. 3487 in data 29/01/2009.

Anno accademico 2007-2008-professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Igiene Dentale. Rif. decreto di riconoscimento attività didattica svolta prot. 3487 in data 29/01/2009.

Anno accademico 2008-2009-professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Tecnica della riabilitazione psichiatrica. Rif. Conferimento incarico, prot. Presidenza SUN, prot. 7362 in data 03/12/2008.

Anno accademico 2008-2009-professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Ostetricia. Rif. Conferimento incarico, prot. Presidenza SUN, prot. 7362 in data 03/12/2008.

Anno accademico 2008-2009-professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Igiene Dentale. Rif. Conferimento incarico, prot. Presidenza SUN, prot. 7362 in data 03/12/2008.

Anno accademico 2008-2009- professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Podologia. Rif. Conferimento incarico, prot. Presidenza SUN, prot. 7362 in data 03/12/2008.

Anno accademico 2009-2010:

professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Tecnica della riabilitazione psichiatrica.

professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Ostetricia.

Professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Igiene Dentale.

Professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Podologia.

Anno accademico 2010-2011:

professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Tecnica della riabilitazione psichiatrica.

Professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Ostetricia.

Professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Igiene Dentale.

Professore a contratto per svolgimento di attività didattica di Organizzazione aziendale presso la Seconda Università di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, per il corso di laurea in Podologia.

AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE E FORMAZIONE CONTINUA

Dal 17 al 22 dicembre 1995 corso di addestramento sull'"Attuazione del Nuovo Regolamento di Contabilità", presso il Consiglio Nazionale delle Ricerche, p.le A. Moro 7, Roma, attestato Dirigente Generale della Direzione Centrale e Ragioneria Bilancio e Risconto in data 9/02/1996.

Dal 6 al 9 febbraio 1996 corso di addestramento sulla realizzazione del progetto relativo all'Attuazione del Nuovo Regolamento di Contabilità, presso il Consiglio Nazionale delle Ricerche, p.le A. Moro 7, Roma attestato Dirigente Generale della Direzione Centrale e Ragioneria Bilancio e Risconto in data 9/02/1996.

Dal 9 giugno al 2 luglio 1997 corso "Il collegio sindacale: principi di comportamento, tecniche di verifica, responsabilità civili e penali", tenuto dall'Ordine dei Dottori Commercialisti della Circostrizione del Tribunale di Napoli, attestato Ente protocollo n. 2307 in data 15/07/1997.

1997 corso di Finanza aziendale, tenuto dall'Ordine dei Dottori Commercialisti della Circostrizione del Tribunale di Napoli, attestato Ente protocollo n. 284924 in data 6/11/1997.

Da dicembre 1997 a gennaio 1998 corso: "Enti locali: Gestione economica e finanziaria", tenuto dall'Ordine dei Dottori Commercialisti della Circostrizione del Tribunale di Napoli, attestato Ente protocollo n. 201 in data 02/02/1998.

19 e 20 settembre 2000 corso di formazione sui "Piani di gestione del Consiglio Nazionale delle Ricerche", organizzato dalla Scuola di amministrazione pubblica "Villa Umbra", Perugia, attestato in data 02/03/2001.

Dal 28/5/2001 al 23/06/2001 Master per Analisti di bilancio e revisori dei conti della Pubblica Amministrazione, organizzato dalla Scuola Superiore di Amministrazione Pubblica CEIDA-Roma, superando l'esame finale con la votazione di 60/60, attestato in data 02/06/2001.

Dal 21/10/2002 al 1/04/2003 Master di specializzazione in Programmazione e Controllo di gestione della durata di circa 6 mesi, tenuto dalla MIDIFORM, attestato in data 03/04/2003.

13 gennaio 2003 partecipazione alla manifestazione "Il 6° Programma Quadro di RST (2002-2006) dell'Unione Europea: nuove norme di partecipazione e nuove regole contrattuali", tenuto al CNR, Roma, attestato Dipartimento per le Attività Internazionali in data 13/01/2003.

Corso di Perfezionamento in Management dei Servizi Sanitari, presso la Facoltà di Sociologia dell'Università degli Studi di Napoli "FEDERICO II", tesi in "Project Management", attestato in data 27/10/2005.

Corso di Perfezionamento in "Strumenti di finanziamento della ricerca", presso Scuola superiore per l'Alta Formazione Universitaria "FEDERICO II" di Napoli, attestato in data 26/11/2004.

Master di specializzazione "Il Revisore degli Enti", tenuto presso il Collegio dei Ragionieri di Napoli, dall'Ente per la Formazione e ricerca, Campus.

PARTECIPAZIONE A COMMISSIONI TECNICHE ED AMMINISTRATIVE

Componente del Comitato dell'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini. Riferimento: provvedimento Direttore prot. n. 99 in data 08/03/2002. Periodo di attività: dal 8 marzo 2002 a dicembre 2008.

Vice presidente e coordinatore scientifico della Commissione di studio sugli Enti no-profit istituita presso l'Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli. Riferimento: atti presso Ente e brochure Convegno organizzato dall'Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli presso il "Palazzo Calabritto", Napoli, dal titolo: "La Contabilità ed il Bilancio degli Enti non Profit: Principi generali e aspetti pratici". Periodo di attività: da settembre 2005 al 30/12/2007.

Componente della Commissione di studio sull'Organizzazione aziendale e Controllo di Gestione, istituita presso l'Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli. Collabora per l'organizzazione del Corso di formazione sul Controllo di gestione tenuto presso l'Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli. Riferimento: atti presso Ente e brochure presentazione Corso di Formazione dal titolo "Il controllo di gestione", organizzato dall'Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli, per il periodo 18/11/2002-03/02/2003. Periodo di attività: da settembre 2002 al 30/12/2007.

Componente della Commissione di studio sulle Consulenze Giudiziarie, istituita presso l'Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli. Riferimento: Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli. Periodo di attività: da luglio 2002 al 30/12/2007.

Componente della commissione esaminatrice del concorso pubblico per l'assunzione a tempo indeterminato di personale con profilo di Dirigente di ricerca presso l'Istituto del Consiglio Nazionale delle Ricerche, provvedimento Dirigente della Direzionale Centrale Supporto alla Gestione delle Risorse, Ufficio Concorsi e Borse di Studio. Rif. prot. amministrazione centrale n. 21118 in data 13/03/2006. Periodo di attività: 2006.

Componente della commissione esaminatrice del concorso pubblico per l'assunzione a tempo indeterminato di personale con profilo di Primo ricercatore presso l'Istituto del Consiglio Nazionale delle Ricerche, provvedimento Dirigente della Direzionale Centrale Supporto alla Gestione delle Risorse, Ufficio Concorsi e Borse di Studio. Rif. prot. amministrazione centrale n. 21107 in data 13/03/2006. Periodo di attività: 2006.

Presidente della commissione per l'acquisto per pubblico incanto di fornitura ed installazione di uno Scanner 3D, bando inviato alla U.E. in data 19/02/2000. Riferimento: provvedimento direttore Istituto di Biostrutture e Bioimmagini prot. 84/Amm/04 in data 23/04/2004. Periodo di attività: 2004.

Componente di commissione per l'acquisto per licitazione privata accelerata di fornitura e posa in opera di arredi tecnici, bando inviato alla U.E. in data 25/03/2004. Riferimento: provvedimento direttore Istituto di Biostrutture e Bioimmagini prot. 439/Dir/04 in data 13/04/2004. Periodo di attività: 2004.

Componente di commissione del concorso pubblico bandito dal Consiglio Nazionale delle Ricerche a n. 1 posto di Funzionario di amministrazione da assegnare all'Istituto per lo Studio dei Problemi agronomici dell'Irrigazione nel Mezzogiorno, Ercolano (Na) - Bando 310.2.103/M, codice settore: NA156/1. Periodo di attività: 2001.

Componente di commissione del concorso pubblico bandito dal Consiglio Nazionale delle Ricerche a n. 1 posto di Collaboratore di amministrazione da assegnare presso l'Istituto di Studi sulle Strutture Finanziarie e lo Sviluppo Economico, Napoli - Bando 310.2.105/M, codice settore: NA197/1. Periodo di attività: 2001.

Componente di commissione del concorso pubblico bandito dal Consiglio Nazionale delle Ricerche a n. 1 posto di Collaboratore di amministrazione da assegnare presso l'Istituto di ricerche sull'Adattamento dei Bovini e dei Bufali all'Ambiente del Mezzogiorno, Ponticelli, Napoli - Bando 310.2.105/M, codice settore: NA179/1. Periodo di attività: 2001.

Componente di commissione del concorso pubblico bandito dal Consiglio Nazionale delle Ricerche a n. 2 posti di Collaboratore di amministrazione da assegnare presso l'Istituto di Ricerche per l'Elettromagnetismo e i Componenti Elettronici, Napoli - Bando 310.2.105/M, codice settore: NA59/1. Periodo di attività: 2001.

COORDINAMENTI E PARTECIPAZIONI A COMITATI ORGANIZZATORI DI CONVEGNI SCIENTIFICI E TECNICI

1) Coordinatore scientifico al Convegno organizzato dall'Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli, presso il "Palazzo Calabritto", Napoli, dal titolo: Il ruolo sociale degli Enti non Profit: fiscalità e controlli". Riferimento: locandina dell'Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli, relativamente all'evento avvenuto in data 21/06/2006. Periodo di attività: marzo-giugno 2006.

2) Coordinatore scientifico al Convegno organizzato dall'Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli presso il "Palazzo Calabritto", Napoli, dal titolo: "La Contabilità ed il Bilancio degli Enti non Profit: Principi generali e aspetti pratici". Riferimento: locandina dell'Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli, relativamente all'evento avvenuto in data 13/12/2005. Periodo di attività: ottobre-dicembre 2005.

3) Collaborazione alla realizzazione del Corso di aggiornamento e formazione: Struttura, Sicurezza e Protezione in un reparto PET, organizzato dall'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini di Napoli, attestato direttore del corso del 22/07/2004. Periodo di attività: dal 28 al 30 giugno 2004.

4) Componente del Comitato organizzatore del Convegno organizzato dall'Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli, presso l'Hotel Excelsior, Napoli, dal titolo: "Gli standards di qualità della consulenza tecnica nel processo civile: i compiti del CTU tra regime di responsabilità ed evoluzione normativa", atti presso Ente e brochure Convegno in data 12/11/2003. Periodo di attività: settembre - novembre 2003.

5) Componente del Comitato organizzatore del Corso di Formazione dal titolo "Il controllo di gestione", organizzato dall'Ordine dei Dottori Commercialisti di Napoli, per il periodo 18/11/2002-03/02/2003, atti presso Ente e brochure presentazione corso. Periodo di attività: novembre 2000- febbraio 2003. pubblicazioni non disponibili

2. LAROBINA Michele

Curriculum:

Michele Larobina si laurea in Fisica nel Gennaio 1993 con un piano di studi ad indirizzo applicativo Nucleare. Dal Gennaio 2001 e' ricercatore CNR in servizio presso l'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini di Napoli. Svolge attività di ricerca prevalentemente su: analisi e quantizzazione di immagini tomografiche di medicina nucleare e risonanza magnetica.

Pubblicazioni:

Alfano B, Comerchi M, LAROBINA M., Prinster A, Hornak JP, Selvan SE, Amato U, Quarantelli M, Tedeschi G, Brunetti A, Salvatore M. (2011). An MRI digital brain phantom for validation of segmentation methods. MEDICAL IMAGE ANALYSIS, vol. 15; p. 329-339, ISSN: 1361-8415

Ferro A, Greco A, Gargiulo S, LAROBINA M., Petretta MP, Esposito G, Panico MR, Nekolla SG, Brunetta A, Cuocolo A (2010). "Reproducibility of Quantitative Measurement of Infarct Size in Mice With High-Resolution PET/CT Imaging". In: Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Vienna, October 2010

Fonti R, LAROBINA M., De Luca S, Fabbicini R, Catalano L, Pace L, Del Vecchio S, Salvatore M (2010). "Metabolic Tumor Volume assessed by 18F-FDG-PET/CT in the evaluation of plasma cell mass and prediction of outcome in patients with multiple myeloma". In: Annual Congress of the European

Association of Nuclear Medicine, Vienna, October 2010

PALMIERI C, FALCONE C, IACCINO E, TUCCILLO FM, GASPARI M, TRIMBOLI F, DE LAURENTIIS A, LUBERTO L, PONTORIERO M, PISANO A, VECCHIO E, FIERRO O, PANICO MR, LAROBINA M., GARGIULO S, COSTA N, DAL PIAZ F, SCHIAVONE M, ARRA C, GIUDICE A, PALMA G, BARBIERI A, QUINTO I, SCALA G (2010). "In vivo targeting and growth inhibition of the A20 murine B-cell lymphoma by an idiotypic-specific peptide binder". BLOOD, vol. 116; p. 226-238, ISSN: 0006-4971

Alfano B, LAROBINA M., Salvatore M (2009). "Technological platforms for molecular imaging: a vision of the future". MINERVA BIOTECNOLOGICA, vol. 21; p. 67-75, ISSN: 1120-4826

R. FONTI, LAROBINA M., S. DE LUCA, R. FABBRICINI, L. CATALANO, B. ROTOLI, L. PACE, S. DEL VECCHIO, M. SALVATORE (2009). "Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG-PET/CT as a predictor of outcome in patients with multiple myeloma". In: Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 2009, Barcelona, Spain

LAROBINA M. (2007). Tomografi PET 3D e "Time of flight", Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare, Aprile 2007

M. COMERCI, LAROBINA M., A. PRINSTER, N. CISCONE, M. QUARANTELLI, M. BRUNETTI, M. SALVATORE, B. ALFANO (2007). MRI Brain study simulation. In: Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, Berlin, GE, 19-25 May 2007

DEL GUERRA A, BARTOLI A, BELCARI N, HERBERT D, MOTTA A, VAIANO A, DI DOMENICO G, SABBA N, MORETTI E, ZAVATTINI G, LAZZAROTTI M, SENSI L, LAROBINA M., UCCELLI L (2006). Performance Evaluation of the Fully Engineered YAP-(S)PET Scanner for Small Animal Imaging. IEEE TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE, vol. 53(3); p. 1078-1083, ISSN: 0018-9499

LAROBINA M., A. BRUNETTI, M. SALVATORE (2006). Small animal PET: a review of commercially available imaging systems. CURRENT MEDICAL IMAGING REVIEWS, vol. 2; p. 187-192, ISSN: 1573-4056

LAROBINA M., GRECO A, BRUNETTI A (2006). Sistemi di imaging PET/SPECT per piccoli animali, Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare, Febbraio 2006

M. COMERCI, LAROBINA M., U. AMATO, A. BRUNETTI, M. SALVATORE, B. ALFANO (2005). MRI digital brain phantom for validation of segmentation methods. In: ESMRMB Conference, Basel, CH, 15-18 September, 2005

LAROBINA M., C. MAINOLFI, A. VARRONE, A. ZANNETTI, F. IOMMELLI, S. DEL VECCHIO, B. ALFANO, A. BRUNETTI (2004). Small animal PET scanners. In: 2nd International Meeting on Veterinary Morpho-functional Biotechnologies, Naples, IT, 1-3 July 2004

AMATO U, LAROBINA M., ANTONIADIS A, ALFANO B (2003). Segmentation of magnetic resonance brain images through discriminant analysis. JOURNAL OF NEUROSCIENCE METHODS, vol. 131; p. 65-74, ISSN: 0165-0270

LAROBINA M. (2003). The DICOM file format: postprocessing features in MRI. PHYSICA MEDICA, vol. XIX, N.4; p. 305-307, ISSN: 1120-1797

QUARANTELLI M, CIARMIELLO A, MORRA VB, OREFICE G, LAROBINA M., LANZILLO R, SCHIAVONE V, SALVATORE E, ALFANO B, BRUNETTI A (2003). Brain tissue volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with lesion load. NEUROIMAGE, vol. 18(2); p. 360-366, ISSN: 1053-8119

LAROBINA M., A. PRINSTER, M. QUARANTELLI, A. CIARMIELLO, J.P. HORNAK, B. ALFANO (2002). Use of the DICOM file format for quantitative analysis of brain images. In: European Congress of Radiology, Vienna, Austria, 1-5 March, 2002

QUARANTELLI M, LAROBINA M., VOLPE U, AMATI G, TEDESCHI E, CIARMIELLO A, BRUNETTI A, GALDERISI S, ALFANO B (2002). Stereotaxy-based regional brain volumetry applied to segmented MRI: validation and results in deficit and nondeficit schizophrenia. NEUROIMAGE, vol. 17(1); p. 373-384, ISSN: 1053-8119

A. CIARMIELLO, A. BRUNETTI, LAROBINA M., M. QUARANTELLI, M. ZIVIELLO, B. ALFANO, M. SALVATORE (2001). Assessment of scanner performance and normalization of estimated relaxation rate values. MAGNETIC RESONANCE IMAGING, vol. 19; p. 123-128, ISSN: 0730-725X

A. BRUNETTI, A. POSTIGLIONE, E. TEDESCHI, A. CIARMIELLO, M. QUARANTELLI, E. M. COVELLI, G. MILAN, LAROBINA M., A. SORICELLI, A. SODANO, B. ALFANO (2000). Measurement of global brain atrophy in Alzheimer's disease with unsupervised segmentation of Spin-Echo MRI studies. JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING, vol. 11; p. 260-266, ISSN: 1053-1807

B. ALFANO, A. BRUNETTI, LAROBINA M., M. QUARANTELLI, E. TEDESCHI, A. CIARMIELLO, E.M. COVELLI, M. SALVATORE (2000). Automated Segmentation and Measurement of Global White Matter Lesion Volume in Patients with Multiple Sclerosis. JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING, vol. 12; p. 799-807, ISSN: 1053-1807

M. QUARANTELLI, B. ALFANO, LAROBINA M., A. BRUNETTI, E.M. COVELLI, E. TEDESCHI, A. CIARMIELLO, M. SALVATORE (1999). Frequency encoding for simultaneous display of multimodality images. THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 40; p. 442-447, ISSN: 0161-5505

B. ALFANO, M. QUARANTELLI, A. BRUNETTI, LAROBINA M., E. M. COVELLI, E. TEDESCHI, M. SALVATORE (1998). Reproducibility of Intracranial Volume Measurement by Unsupervised Multispectral Brain Segmentation. MAGNETIC RESONANCE IMAGING, vol. 39; p. 497-499, ISSN: 0730-725X

3. LIUZZI Raffaele

Curriculum:

Raffaele Liuzzi si è laureato in Fisica nel 1993 presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II" con una tesi di carattere sperimentale su un dosimetro per raggi X. Ha conseguito il Diploma Interuniversitario in Fotobiologia nel 1995 presso l'Università di Nantes (F). Ha conseguito il Dottorato di Ricerca in Fotobiologia nel 1996 presso l'Università degli studi di Sassari con una tesi di carattere sperimentale sulla ricerca di nuovi farmaci per la terapia fotodinamica antitumorale. Nel 2001 si è specializzato in Fisica Sanitaria presso l'Università degli studi di Roma di "Tor Vergata" con una tesi sperimentale sulla determinazione dei parametri ottici di soluzioni altamente diffondenti. Nel 2002 è diventato ricercatore del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR). Svolge la sua attività di ricerca presso l'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini di Napoli. I principali campi di interesse includono l'iterazione della luce con i tessuti biologici, lo sviluppo di nuovi piani di trattamento radioterapico per pazienti oncologici, dosimetria della radiazione e statistica medica. La sua produzione scientifica è documentata da più di 45 pubblicazioni su rivista internazionale e da circa 10 relazioni a congresso.

Pubblicazioni:

Mancini M, Morra VB, Di Donato O, Maglio V, Lanzillo R, LIUZZI R., Salvatore E, Brunetti A, Iaccarino V, Salvatore M (2012). Multiple Sclerosis: Cerebral Circulation Time. RADIOLOGY, vol. 262; p. 947-955, ISSN: 0033-8419

Cella L, Conson M, Caterino M, De Rosa N, LIUZZI R., Picardi M, Grimaldi F, Solla R, Farella A, Salvatore M, Pacelli R (2011). Thyroid V30 predicts radiation induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS, ISSN: 0360-3016

Cella L, LIUZZI R., Conson M, Torre G, Caterino M, De Rosa N, Picardi M, Camera L, Solla R, Farella A, Salvatore M, Pacelli R (2011). Dosimetric predictors of asymptomatic heart valvular dysfunction following mediastinal irradiation for Hodgkin's lymphoma. RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY, vol. 101; p. 316-321, ISSN: 0167-8140

Lanzillo R, Orefice G, Prinster A, Ventrella G, LIUZZI R., Scarano V, Florio C, Vacca G, Brunetti A, Alfano B, Brescia Morra V, Bonavita V (2011). Predictive factors of neutralizing antibodies development in relapsing-remitting multiple sclerosis patients on interferon Beta-1b therapy. NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 32; p. 287-292, ISSN: 1590-1874

Pacelli R, Cella L, Conson M, Tranfa F, Strianese D, LIUZZI R., Solla R, Farella A, Salvatore M, Bonavolontà G (2011). Fractionated stereotactic radiation therapy for orbital optic nerve sheath meningioma: a single institution experience and a short review of the literature. JOURNAL OF RADIATION RESEARCH, vol. 52; p. 82-87, ISSN: 0449-3060

Pellecchia MT, Barone P, Vicidomini C, Mollica C, Salvatore E, Ianniciello M, LIUZZI R., Longo K, Picillo M, De Michele G, Filla A, Brunetti A, Salvatore M, Pappatà S. (2011). Progression of striatal and extrastriatal degeneration in multiple system atrophy: a longitudinal diffusion-weighted MR study. MOVEMENT DISORDERS, vol. 26; p. 1303-1309, ISSN: 0885-3185

ACAMPA W, CAPRIO MG, NICOLAI E, LIUZZI R., DE LUCA S, CAPASSO E, LUONGO L, PETRETTA M, CUOCOLO A. (2010). Assessment of poststress left ventricular ejection fraction by gated SPECT: comparison with equilibrium radionuclide angiography. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, vol. 37; p. 349-356, ISSN: 1619-7070

CELLA L, LIUZZI R., SALVATORE M (2010). The Italian affair: the employment of parallel-plate ionization chambers for dose measurements in high dose-per-pulse IORT electron beams. MEDICAL PHYSICS, vol. 37; p. 2918-2924, ISSN: 0094-2405

CELLA L, CISCONE, N. MARTIN G, LIUZZI R., PUNZO G, SOLLA R, FARELLA A, SALVATORE M, PACELLI R (2009). Preoperative Radiation Treatment for Rectal Cancer: Comparison of Target Coverage and Small Bowel NTCP in Conventional vs. 3D-Conformal Planning. MEDICAL DOSIMETRY, vol. 34(1); p. 75-81, ISSN: 0958-3947

DE CICCO L, CELLA L, LIUZZI R., SOLLA R, FARELLA A, PUNZO G, TRANFA F, STRIANESE D, CONSON M, BONAVALONTÀ G, SALVATORE M, PACELLI R (2009). Radiation therapy in primary orbital lymphoma: a single institution retrospective analysis. RADIATION ONCOLOGY, vol. 4; p. 60-64, ISSN: 1748-717X

GENTILE I, VIOLA C, GRAF M, LIUZZI R., QUARTO M, CERINI R, PIAZZA M, BORGIA G (2009). A simple non-invasive score predicts

gastroesophageal varices in patients with chronic viral hepatitis. JOURNAL OF CLINICAL GASTROENTEROLOGY, vol. 43(1); p. 81-87, ISSN: 0192-0790

IMBRIACO M, PISANI A, SPINELLI L, CUOCOLO A, MESSALLI G, CAPUANO E, MARMO M, LIUZZI R., VISCIANO B, CIANCARUSO B, SALVATORE M (2009). Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. HEART, vol. 95(13); p. 1103-1107, ISSN: 1355-6037

MANCINI M, PRINSTER A, ANNUZZI G, LIUZZI R., GIACCO R, MEDAGLI C, CREMONE M, CLEMENTE G, MAUREA S, RICCARDI G, RIVELLESE AA, SALVATORE M (2009). Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy. METABOLISM, CLINICAL AND EXPERIMENTAL, vol. 58(12); p. 1724-1730, ISSN: 0026-0495

MANCINI M, VERGARA E, SALVATORE G, GRECO A, TRONCONE G, AFFUSO A, LIUZZI R., SALERNO P, SCOTTO DI SANTOLO M, SANTORO M, BRUNETTI A, SALVATORE M (2009). Morphological ultrasound microimaging of thyroid in living mice. ENDOCRINOLOGY, vol. 150(10); p. 4810-4815, ISSN: 0013-7227

MASULLI M, MANCINI M, LIUZZI R., DANIELE S, MAINENTI P.P, VERGARA E, GENOVESE S, SALVATORE M, VACCARO O (2009). Measurement of the Intrarenal Arterial Resistance Index for the Identification and Prediction of Diabetic Nephropathy. NMCD. NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES, vol. 19(5); p. 358-364, ISSN: 0939-4753

FONTE R, SALVATORE B, QUARANTELLI M, SIRIGNANO C, SEGRETO S, PETRUZZIELLO F, CATALANO L, LIUZZI R., ROTOLI B, DEL VECCHIO S, PACE L, SALVATORE M (2008). 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in Evaluation of Patients with Multiple Myeloma. THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 49(2); p. 195-200, ISSN: 0161-5505

ROMANO S, MALLARDO M, CHIURAZZI F, BISOGNI R, D'ANGELILLO A, LIUZZI R., COMPARE G, ROMANO MF (2008). FK506 and Transforming Growth Factor {beta} Signaling and Apoptosis in Chronic Lymphocytic Leukemia B Cells. HAEMATOLOGICA, vol. 93(7); p. 1039-1048, ISSN: 0390-6078

ACAMPA W, EVANGELISTA L, PETRETTA M, LIUZZI R., CUOCOLO A (2007). Usefulness of Stress Cardiac Single-Photon Emission Computed Tomographic Imaging late After Percutaneous Coronary Intervention for Assessing Cardiac Events and Time to Such events. THE AMERICAN JOURNAL OF RADIOLOGY, vol. 100(3); p. 436-441, ISSN: 0002-9149

ACAMPA W, EVANGELISTA L, PETRETTA M, LIUZZI R., CUOCOLO A. (2007). Usefulness of stress cardiac single-photon emission computed tomographic imaging late after percutaneous coronary intervention for assessing cardiac events and time to such events. THE AMERICAN JOURNAL OF RADIOLOGY, vol. 100; p. 436-441, ISSN: 0002-9149

Imbriaco M, Spinelli L, Cuocolo A, Maurea S, Sica G, Quarantelli M, Pisani A, LIUZZI R., Cianciaruso B, Sabbatini M, Salvatore M. (2007). MRI characterization of myocardial tissue in patients with Fabry's disease. AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY, vol. 188; p. 850-853, ISSN: 0361-803X

STORTO G, SORRENTINO AR, PELLEGRINO T, LIUZZI R., PETRETTA M, CUOCOLO A (2007). Assessment of Coronary Flow Reserve by Sestamibi Imaging in Patients with Typical Chest Pain and Normal Coronary Arteries. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, vol. 188(3); p. 850-853, ISSN: 1619-7070

STORTO G, SORRENTINO AR, PELLEGRINO T, LIUZZI R., PETRETTA M, CUOCOLO A. (2007). Assessment of coronary flow reserve by sestamibi imaging in patients with typical chest pain and normal coronary arteries. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, vol. 34; p. 1156-1161, ISSN: 1619-7070

IMBRIACO M, SMERALDO D, DIGLIO A, LIUZZI R., CARRILLO F, BONIFACIO I, VECCHIONE D, SALVATORE M (2006). Multislice CT with single-phase technique in patients with suspected pancreatic cancer. LA RADIOLOGIA MEDICA, vol. 111(2); p. 159-166, ISSN: 0033-8362

LANZILLO R, PRINSTER A, SCARANO V, LIUZZI R., COPPOLA G, FLORIO C, SALVATORE E, SCHIAVONE V, BRUNETTI A, MUTO M, OREFICE G, ALFANO B, BONAVITA V, BRESCIA MORRA V (2006). Neuropsychological assessment, quantitative MRI and ApoE gene polymorphisms in a series of MS patients treated with IFN beta-1b. JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 245(1-2); p. 141-145, ISSN: 0022-510X

Lanzillo R, Prinster A, Scarano V, LIUZZI R., Coppola G, Florio C, Salvatore E, Schiavone V, Brunetti A, Muto M, Orefice G, Alfano B, Bonavita V, Brescia Morra V. (2006). Neuropsychological assessment, quantitative MRI and ApoE gene polymorphisms in a series of MS patients treated with IFN beta-1b. JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 15; p. 141-145, ISSN: 0022-510X

MANCINI M, MAINENTI PP, SPERANZA A, LIUZZI R., SOSCIA E, SABATINI M, FERRARA LA, FEDERICO S, SALVATORE M (2006). Accuracy of ultrasound volume measurements of kidney transplant. JOURNAL OF CLINICAL ULTRASOUND, vol. 34(4); p. 184-189, ISSN: 0091-2751

ROMANO MF, BUFFOLANO W, BISOGNI R, RUSSO R, LIUZZI R., NEWELL ML, CARANDENTE GIARRUSO P (2006). Increased CD154 Expression in Uninfected Infants Born to HIV-Positive Mothers Exposed to Antiretroviral Prophylaxis (VIM-05-0046). VIRAL IMMUNOLOGY, vol. 19(3); p. 363-367, ISSN: 0882-8245

STORTO G, KLAIRN M, PAONE G, LIUZZI R., MOLINO L, MARINELLI A, SORICELLI A, PACE L, SALVATORE M (2006). Combined Therapy of Sr-89 and Zoledronic Acid in Patient with Painful Bone Metastases. BONE, vol. 39; p. 35-41, ISSN: 8756-3282

Storto G., Klairn M., Paone G., Liuzzi R., Molino L., Marinelli A., Soricelli A., Pace L., Salvatore M. (2006). Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. BONE, vol. 39; p. 35-41, ISSN: 8756-3282

Testo inglese

1. LAROBINA Michele

Curriculum:

Michele Larobina received his Laurea Degree in Physics (with an orientation in Nuclear Physics) from the University of Naples in 1993. From January 2001 to the present date, he is research scientist at the Italian National Research Council's Biostructure and Bioimaging Institute in Naples - Italy. His research interest is mainly focused on quantitative analysis in nuclear medicine and magnetic resonance imaging.

Pubblicazioni:

Alfano B, Commerci M, LAROBINA M., Prinster A, Hornak JP, Selvan SE, Amato U, Quarantelli M, Tedeschi G, Brunetti A, Salvatore M. (2011). An MRI digital brain phantom for validation of segmentation methods. MEDICAL IMAGE ANALYSIS, vol. 15; p. 329-339, ISSN: 1361-8415

Ferro A, Greco A, Gargiulo S, LAROBINA M., Petretta MP, Esposito G, Panico MR, Nekolla SG, Brunetta A, Cuocolo A (2010). "Reproducibility of Quantitative Measurement of Infarct Size in Mice With High-Resolution PET/CT Imaging". In: Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Vienna, October 2010

Fonti R, LAROBINA M., De Luca S, Fabbicini R, Catalano L, Pace L, Del Vecchio S, Salvatore M (2010). "Metabolic Tumor Volume assessed by 18F-FDG-PET/CT in the evaluation of plasma cell mass and prediction of outcome in patients with multiple myeloma". In: Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Vienna, October 2010

PALMIERI C, FALCONE C, IACCINO E, TUCCILLO FM, GASPARI M, TRIMBOLI F, DE LAURENTIIS A, LUBERTO L, PONTORIERO M, PISANO A, VECCHIO E, FIERRO O, PANICO MR, LAROBINA M., GARGIULO S, COSTA N, DAL PIAZ F, SCHIAVONE M, ARRA C, GIUDICE A, PALMA G, BARBIERI A, QUINTO I, SCALA G (2010). "In vivo targeting and growth inhibition of the A20 murine B-cell lymphoma by an idiotype-specific peptide binder". BLOOD, vol. 116; p. 226-238, ISSN: 0006-4971

Alfano B, LAROBINA M., Salvatore M (2009). "Technological platforms for molecular imaging: a vision of the future". MINERVA BIOTECNOLOGICA, vol. 21; p. 67-75, ISSN: 1120-4826

R. FONTE, LAROBINA M., S. DE LUCA, R. FABBRICINI, L. CATALANO, B. ROTOLI, L. PACE, S. DEL VECCHIO, M. SALVATORE (2009). "Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG-PET/CT as a predictor of outcome in patients with multiple myeloma". In: Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 2009, Barcelona, Spain

LAROBINA M. (2007). Tomografi PET 3D e "Time of flight", Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare, Aprile 2007

M. COMERCI, LAROBINA M., A. PRINSTER, N. CISCONE, M. QUARANTELLI, A. BRUNETTI, M. SALVATORE, B. ALFANO (2007). MRI Brain study simulation. In: Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB. Berlin, GE, 19-25 May 2007

DEL GUERRA A, BARTOLI A, BELCARI N, HERBERT D, MOTTA A, VAIANO A, DI DOMENICO G, SABBA N, MORETTI E, ZAVATTINI G, LAZZAROTTI M, SENSI L, LAROBINA M., UCCELLI L (2006). Performance Evaluation of the Fully Engineered YAP-(S)PET Scanner for Small Animal Imaging. IEEE TRANSACTIONS ON NUCLEAR SCIENCE, vol. 53(3); p. 1078-1083, ISSN: 0018-9499

LAROBINA M., A. BRUNETTI, M. SALVATORE (2006). Small animal PET: a review of commercially available imaging systems. CURRENT MEDICAL IMAGING REVIEWS, vol. 2; p. 187-192, ISSN: 1573-4056

LAROBINA M., GRECO A, BRUNETTI A (2006). Sistemi di imaging PET/SPECT per piccoli animali, Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare, Febbraio 2006

M. COMERCI, LAROBINA M., U. AMATO, A. BRUNETTI, M. SALVATORE, B. ALFANO (2005). MRI digital brain phantom for validation of segmentation methods. In: ESMRMB Conference. Basel, CH, 15-18 September, 2005

LAROBINA M., C. MAINOLFI, A. VARRONE, A. ZANNETTI, F. IOMMELLI, S. DEL VECCHIO, B. ALFANO, A. BRUNETTI (2004). Small animal PET scanners. In: 2nd International Meeting on Veterinary Morpho-functional Biotechnologies. Naples, IT, 1-3 July 2004

AMATO U, LAROBINA M., ANTONIADIS A, ALFANO B (2003). Segmentation of magnetic resonance brain images through discriminant analysis. JOURNAL OF NEUROSCIENCE METHODS, vol. 131; p. 65-74, ISSN: 0165-0270

LAROBINA M. (2003). The DICOM file format: postprocessing features in MRI. PHYSICA MEDICA, vol. XIX, N.4; p. 305-307, ISSN: 1120-1797

QUARANTELLI M, CIARMIELLO A, MORRA VB, OREFICE G, LAROBINA M., LANZILLO R, SCHIAVONE V, SALVATORE E, ALFANO B, BRUNETTI A (2003). Brain tissue volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with lesion load. NEUROIMAGE, vol. 18(2); p. 360-366, ISSN: 1053-8119

LAROBINA M., A. PRINSTER, M. QUARANTELLI, A. CIARMIELLO, J.P. HORNAK, B. ALFANO (2002). Use of the DICOM file format for quantitative analysis of brain images. In: European Congress of Radiology. Vienna, Austria, 1-5 March, 2002

QUARANTELLI M, LAROBINA M., VOLPE U, AMATI G, TEDESCHI E, CIARMIELLO A, BRUNETTI A, GALDERISI S, ALFANO B (2002). Stereotaxy-based regional brain volumetry applied to segmented MRI: validation and results in deficit and nondeficit schizophrenia. NEUROIMAGE, vol. 17(1); p. 373-384, ISSN: 1053-8119

A. CIARMIELLO, A. BRUNETTI, LAROBINA M., M. QUARANTELLI, M. ZIVIELLO, B. ALFANO, M. SALVATORE (2001). Assessment of scanner performance and normalization of estimated relaxation rate values. MAGNETIC RESONANCE IMAGING, vol. 19; p. 123-128, ISSN: 0730-725X

A. BRUNETTI, A. POSTIGLIONE, E. TEDESCHI, A. CIARMIELLO, M. QUARANTELLI, E. M. COVELLI, G. MILAN, LAROBINA M., A. SORICELLI, A. SODANO, B. ALFANO (2000). Measurement of global brain atrophy in Alzheimer's disease with unsupervised segmentation of Spin-Echo MRI studies. JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING, vol. 11; p. 260-266, ISSN: 1053-1807

B. ALFANO, A. BRUNETTI, LAROBINA M., M. QUARANTELLI, E. TEDESCHI, A. CIARMIELLO, E.M. COVELLI, M. SALVATORE (2000). Automated Segmentation and Measurement of Global White Matter Lesion Volume in Patients with Multiple Sclerosis. JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING, vol. 12; p. 799-807, ISSN: 1053-1807

M. QUARANTELLI, B. ALFANO, LAROBINA M., A. BRUNETTI, E.M. COVELLI, E. TEDESCHI, A. CIARMIELLO, M. SALVATORE (1999). Frequency encoding for simultaneous display of multimodality images. THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 40; p. 442-447, ISSN: 0161-5505

B. ALFANO, M. QUARANTELLI, A. BRUNETTI, LAROBINA M., E. M. COVELLI, E. TEDESCHI, M. SALVATORE (1998). Reproducibility of Intracranial Volume Measurement by Unsupervised Multispectral Brain Segmentation. MAGNETIC RESONANCE IMAGING, vol. 39; p. 497-499, ISSN: 0730-725X

2. LIUZZI Raffaele

Curriculum:

Raffaele Liuzzi received his master degree at the University of Naples Federico II, Italy, in 1993 and his PhD degree at the University of Sassari, Italy, and 1996 respectively. In 1995, he spent about 4 months as invited researcher scientist in the Chemistry Department of Keele University, England (UK). After three years (1997-1998) spent as post-doctoral fellow in Roberti's group at the Medicine Faculty of the University of Naples Federico II, Italy, Liuzzi received the degree of Medical Physics Expert at the University of Rome Tor Vergata, Italy. Since 2001 he has been researcher at CNR (National Council of Research) at IBB (Bio-structures and Bio-images Institute). His research interests include the light interaction with biological tissue, developing of new radiotherapy plan treatment for oncologic patients, radiation dosimetry and medical statistics. He authored more than 45 papers on these topics and delivered about 10 invited lectures and colloquia.

Publicazioni:

Mancini M, Morra VB, Di Donato O, Maglio V, Lanzillo R, LIUZZI R., Salvatore E, Brunetti A, Iaccarino V, Salvatore M (2012). Multiple Sclerosis: Cerebral Circulation Time. RADIOLOGY, vol. 262; p. 947-955, ISSN: 0033-8419

Cella L, Conson M, Caterino M, De Rosa N, LIUZZI R., Picardi M, Grimaldi F, Solla R, Farella A, Salvatore M, Pacelli R (2011). Thyroid V30 predicts radiation induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS, ISSN: 0360-3016

Cella L, LIUZZI R., Conson M, Torre G, Caterino M, De Rosa N, Picardi M, Camera L, Solla R, Farella A, Salvatore M, Pacelli R (2011). Dosimetric predictors of asymptomatic heart valvular dysfunction following mediastinal irradiation for Hodgkin's lymphoma. RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY, vol. 101; p. 316-321, ISSN: 0167-8140

Lanzillo R, Orefice G, Prinster A, Ventrella G, LIUZZI R., Scarano V, Florio C, Vacca G, Brunetti A, Alfano B, Brescia Morra V, Bonavita V (2011). Predictive factors of neutralizing antibodies development in relapsing-remitting multiple sclerosis patients on interferon Beta-1b therapy. NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 32; p. 287-292, ISSN: 1590-1874

Pacelli R, Cella L, Conson M, Tranfa F, Strianese D, LIUZZI R., Solla R, Farella A, Salvatore M, Bonavolontà G (2011). Fractionated stereotactic radiation therapy for orbital optic nerve sheath meningioma: a single institution experience and a short review of the literature. JOURNAL OF RADIATION RESEARCH, vol. 52; p. 82-87, ISSN: 0449-3060

Pellecchia MT, Barone P, Vicidomini C, Mollica C, Salvatore E, Ianniciello M, LIUZZI R., Longo K, Picillo M, De Michele G, Filla A, Brunetti A, Salvatore M, Pappatà S. (2011). Progression of striatal and extrastriatal degeneration in multiple system atrophy: a longitudinal diffusion-weighted MR study. MOVEMENT DISORDERS, vol. 26; p. 1303-1309, ISSN: 0885-3185

ACAMPA W, CAPRIO MG, NICOLAI E, LIUZZI R., DE LUCA S, CAPASSO E, LUONGO L, PETRETTA M, CUOCOLO A. (2010). Assessment of poststress left ventricular ejection fraction by gated SPECT: comparison with equilibrium radionuclide angiography. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, vol. 37; p. 349-356, ISSN: 1619-7070

CELLA L, LIUZZI R., MAGLIULO M, CONSON M, CAMERA L, SALVATORE M, PACELLI (2010). Radiotherapy of large target volumes in Hodgkin's lymphoma: normal tissue sparing capability of forward IMRT versus conventional techniques. RADIATION ONCOLOGY, vol. 5; p. 33, ISSN: 1748-717X

CELLA L, LIUZZI R., SALVATORE M (2010). The Italian affair: the employment of parallel-plate ionization chambers for dose measurements in high dose-per-pulse IORT electron beams. MEDICAL PHYSICS, vol. 37; p. 2918-2924, ISSN: 0094-2405

CELLA L, CISCOGNETTI N, MARTIN G, LIUZZI R., PUNZO G, SOLLA R, FARELLA A, SALVATORE M, PACELLI R (2009). Preoperative Radiation Treatment for Rectal Cancer: Comparison of Target Coverage and Small Bowel NTCP in Conventional vs. 3D-Conformal Planning. MEDICAL DOSIMETRY, vol. 34(1); p. 75-81, ISSN: 0958-3947

DE CICCO L, CELLA L, LIUZZI R., SOLLA R, FARELLA A, PUNZO G, TRANFA F, STRIANESE D, CONSON M, BONAVALONTÀ G, SALVATORE M, PACELLI R (2009). Radiation therapy in primary orbital lymphoma: a single institution retrospective analysis. RADIATION ONCOLOGY, vol. 4; p. 60-64, ISSN: 1748-717X

GENTILE I, VIOLA C, GRAF M, LIUZZI R., QUARTO M, CERINI R, PIAZZA M, BORGIA G (2009). A simple non-invasive score predicts gastroesophageal varices in patients with chronic viral hepatitis. JOURNAL OF CLINICAL GASTROENTEROLOGY, vol. 43(1); p. 81-87, ISSN: 0192-0790

IMBRIACO M, PISANI A, SPINELLI L, CUOCOLO A, MESSALLI G, CAPUANO E, MARMO M, LIUZZI R., VISCIANO B, CIANCARUSO B, SALVATORE M (2009). Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. HEART, vol. 95(13); p. 1103-1107, ISSN: 1355-6037

MANCINI M, PRINSTER A, ANNUZZI G, LIUZZI R., GIACCO R, MEDAGLI C, CREMONE M, CLEMENTE G, MAUREA S, RICCARDI G, RIVELLESE AA, SALVATORE M (2009). Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy. METABOLISM, CLINICAL AND EXPERIMENTAL, vol. 58(12); p. 1724-1730, ISSN: 0026-0495

MANCINI M, VERGARA E, SALVATORE G, GRECO A, TRONCONE G, AFFUSO A, LIUZZI R., SALERNO P, SCOTTO DI SANTOLO M, SANTORO M, BRUNETTI A, SALVATORE M (2009). Morphological ultrasound microimaging of thyroid in living mice. ENDOCRINOLOGY, vol. 150(10); p. 4810-4815, ISSN: 0013-7227

MASULLI M, MANCINI M, LIUZZI R., DANIELE S, MAINENTI P.P, VERGARA E, GENOVESE S, SALVATORE M, VACCARO O (2009). Measurement of the Intrarenal Arterial Resistance Index for the Identification and Prediction of Diabetic Nephropathy. NMCD. NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES, vol. 19(5); p. 358-364, ISSN: 0939-4753

FONTI R, SALVATORE B, QUARANTELLI M, SIRIGNANO C, SEGRETO S, PETRUZZIELLO F, CATALANO L, LIUZZI R., ROTOLI B, DEL VECCHIO S, PACE L, SALVATORE M (2008). 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in Evaluation of Patients with Multiple Myeloma. THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 49(2); p. 195-200, ISSN: 0161-5505

ROMANO S, MALLARDO M, CHIURAZZI F, BISOGNI R, D'ANGELILLO A, LIUZZI R., COMPARE G, ROMANO MF (2008). FK506 and Transforming Growth Factor {beta} Signaling and Apoptosis in Chronic Lymphocytic Leukemia B Cells. HAEMATOLOGICA, vol. 93(7); p. 1039-1048, ISSN: 0390-6078

ACAMPA W, EVANGELISTA L, PETRETTA M, LIUZZI R., CUOCOLO A (2007). Usefulness of Stress Cardiac Single-Photon Emission Computed Tomographic Imaging late After Percutaneous Coronary Intervention for Assessing Cardiac Events and Time to Such events. THE AMERICAN JOURNAL OF RADIOLOGY, vol. 100(3); p. 436-441, ISSN: 0002-9149

- ACAMPA W, EVANGELISTA L, PETRETTA M, LIUZZI R., CUOCOLO A. (2007). Usefulness of stress cardiac single-photon emission computed tomographic imaging late after percutaneous coronary intervention for assessing cardiac events and time to such events. THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, vol. 100; p. 436-441, ISSN: 0002-9149
- Imbriaco M, Spinelli L, Cuocolo A, Maurea S, Sica G, Quarantelli M, Pisani A, LIUZZI R., Cianciaruso B, Sabbatini M, Salvatore M. (2007). MRI characterization of myocardial tissue in patients with Fabry's disease. AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY, vol. 188; p. 850-853, ISSN: 0361-803X
- STORTO G, SORRENTINO AR, PELLEGRINO T, LIUZZI R., PETRETTA M, CUOCOLO A (2007). Assessment of Coronary Flow Reserve by Sestamibi Imaging in Patients with Typical Chest Pain and Normal Coronary Arteries. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, vol. 188(3); p. 850-853, ISSN: 1619-7070
- STORTO G, SORRENTINO AR, PELLEGRINO T, LIUZZI R., PETRETTA M, CUOCOLO A. (2007). Assessment of coronary flow reserve by sestamibi imaging in patients with typical chest pain and normal coronary arteries. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, vol. 34; p. 1156-1161, ISSN: 1619-7070
- IMBRIACO M, SMERALDO D, DIGLIO A, LIUZZI R., CARRILLO F, BONIFACIO I, VECCHIONE D, SALVATORE M (2006). Multislice CT with single-phase technique in patients with suspected pancreatic cancer. LA RADIOLOGIA MEDICA, vol. 111(2); p. 159-166, ISSN: 0033-8362
- LANZILLO R, PRINSTER A, SCARANO V, LIUZZI R., COPPOLA G, FLORIO C, SALVATORE E, SCHIAVONE V, BRUNETTI A, MUTO M, OREFICE G, ALFANO B, BONAVITA V, BRESCIA MORRA V (2006). Neuropsychological assessment, quantitative MRI and ApoE gene polymorphisms in a series of MS patients treated with IFN beta-1b. JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 245(1-2); p. 141-145, ISSN: 0022-510X
- Lanzillo R, Prinster A, Scarano V, Liuzzi R., Coppola G, Florio C, Salvatore E, Schiavone V, Brunetti A, Muto M, Orefice G, Alfano B, Bonavita V, Brescia Morra V. (2006). Neuropsychological assessment, quantitative MRI and ApoE gene polymorphisms in a series of MS patients treated with IFN beta-1b. JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 15; p. 141-145, ISSN: 0022-510X
- MANCINI M, MAINENTI PP, SPERANZA A, LIUZZI R., SOSCIA E, SABATINI M, FERRARA LA, FEDERICO S, SALVATORE M (2006). Accuracy of ultrasound volume measurements of kidney transplant. JOURNAL OF CLINICAL ULTRASOUND, vol. 34(4); p. 184-189, ISSN: 0091-2751
- ROMANO MF, BUFFOLANO W, BISOGNI R, RUSSO R, LIUZZI R., NEWELL ML, CARANDENTE GIARRUSO P (2006). Increased CD154 Expression in Uninfected Infants Born to HIV-Positive Mothers Exposed to Antiretroviral Prophylaxis (VIM-05-0046). VIRAL IMMUNOLOGY, vol. 19(3); p. 363-367, ISSN: 0882-8245
- STORTO G, KLAIN M, PAONE G, LIUZZI R., MOLINO L, MARINELLI A, SORICELLI A, PACE L, SALVATORE M (2006). Combined Therapy of Sr-89 and Zoledronic Acid in Patient with Painful Bone Metastases. BONE, vol. 39; p. 35-41, ISSN: 8756-3282
- Storto G., Klain M., Paone G., Liuzzi R., Molino L., Marinelli A., Soricelli A., Pace L., Salvatore M. (2006). Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. BONE, vol. 39; p. 35-41, ISSN: 8756-3282